R. P. VAN CALCAR

TUBERKULOSE UND IMMUNITÄT

TUBERKULOSE UND IMMUNITÄT.

TUBERKULOSE UND IMMUNITÄT

VON

R. P. VAN CALCAR

Professor an der Reichsuniversität in Leiden.



LEIDEN — S. C. VAN DOESBURGH — 1910.

DRUCK VON L. VAN NIFTERIK HZ., LEIDEN.

Die Resultate der vorliegenden Arbeiten sind mit Unterstützung von verschiedener Seite erreicht. Dass sie bis zu einer gewissen Grenze zum guten Ende gebracht werden konnten, verdanke ich an erster Stelle der kräftigen Hülfe Sr. Exzellenz des Ministers des Inneren Dr. Th. Heemskerk. Noch einmal sei ihm an dieser Stelle mein herzlichster Dank hierfür gebracht.

Zu grossem Danke bin ich Herrn Dr. J. Poels, dem energischen Direktor des Reichsseruminstitutes in Rotterdam, verpflichtet für die stete Gastfreiheit an seiner Arbeitsstätte und für die Unterstützung mit Rat und Tat, die er mir Jahre lang entgegenbrachte.

Ein Teil der technisch schwierigen Versuche, besonders die Bereitung des Tuberkulotoxins wurde in anerkennenswerter Weise durch meinen Assistenten G. Kapsenberg verrichtet.

Zum Schlusse statte ich hier auch Herrn Dr. F. Basenau, Privatdozent an der hiesigen Universität, meinen besonderen Dank für alle seine vielfältige Hülfe ab.

Untersuchungen, wie die vorliegenden, stellen in erster Linie grosse Anforderungen an technisches Können und erfordern in zweiter Linie die Verrichtung einer sehr grossen Anzahl Immunitätsreaktionen.

Dass alle Arbeiten verrichtet werden konnten, verdanke ich neben Anderen vorall auch seiner steten Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS.

VORWORT.

Kein Gegenstand hat seit der Einführung der Koch'schen Untersuchungsmethoden mehr die Arbeitskräfte in Klinik und Laboratorium in Anspruch genommen als derjenige der Tuberkulose. Kein Untersuchungsobject auch hat im Lauf der Zeiten so viele Schwierigkeiten bereitet. Wie stets in der Wissenschaft, ist auch hier die Folge dieser Schwierigkeiten gewesen, dass eine ausgedehnte Litteratur über das Problem der Tuberkulose entstanden ist. Besser kann man dieses wohl nicht illustrieren als mit einer Angabe aus der Vorrede des zweiten Druckes von Cornet's Arbeit „Die Tuberkulose".

Cornet's Handbuch erschien im Jahre 1899 in erster Auflage, welcher im Jahre 1906 eine zweite folgte. In diesem Zeitraum waren ungefähr 13000 Publikationen erschienen, unter welchen sich sehr umfangreiche befanden, teils klinischer, teils experimenteller, teils statistischer Art.

Wo soviel über einen bestimmten Gegenstand geschrieben ist und erklärlicher Weise auch soviel veröffentlicht wurde, was Veranlassung zum Entstehen von Verwirrungen geben kann, da kann es nützlich sein, bei einer neuen Veröffentlichung kurz anzugeben, wie diese entstanden ist und was man wohl und was man nicht in ihr finden kann.

Oft hört man bei der Kritik einer wissenschaftlichen Arbeit den Ausdruck „Stubengelehrtheit" gebrauchen, womit man sagen will, dass eine bestimmte Arbeit mehr theoretisch am Schreibtisch als auf experimenteller Basis in Laboratorium und Klinik entstanden ist. Die Resul-

tate einer solchen Schreibtischarbeit sollten dann auch mehr in der Phantasie des Schreibers als in der Wirklichkeit bestehen.

Doch bin ich der Meinung, dass jeder Laboratoriumsarbeit theoretische Studien am Schreibtisch vorabgehen müssen. Erst dann, wenn ein guter Untersuchungsplan, sich stützend auf einen guten vorabgefassten Gedanken gemacht ist, kann mit der Arbeit im Laboratorium begonnen werden. Da muss dann an allererster Stelle festgestellt werden, ob die „idée préconçue" richtig gewesen ist; dort muss vor Allem dafür gesorgt werden, dass man sich nicht dessen schuldig macht, was Pasteur so prägnant ausgedrückt hat „le plus grand dérèglement de l'esprit de croire les choses parce qu'on veut qu'elles soient." Ich habe deshalb in der folgenden Arbeit getrachtet, soviel wie möglich die Motivierung der vorabgefassten Gedanken anzugeben, wie auch die Motivierung der Aenderungen, welche die Gedanken während des Experimentierens erlitten haben. Die folgenden Untersuchungen über das Wesen der Immunität gegen die Tuberkulose beruhen also zum grössten Teil auf eigener experimenteller Arbeit.

Aus der Litteratur habe ich nur dasjenige angeführt, was auf meine eigenen Untersuchungen von Einfluss gewesen ist und was zu einem guten Verständnis der Sache angegeben werden musste. Das bedeutet natürlich nicht, dass nicht noch mehr gute Arbeit auf dem Gebiete der Tuberkulose veröffentlicht ist, ich aber habe diese bei meinen Untersuchungen nicht nötig gehabt. Wer die Litteratur in ihrem ganzen Umfang kennen will, kann sie in verschiedenen Handbüchern finden. Ich nenne noch einmal das soeben schon erwähnte Werk von Cornet. Bei der Auswahl der Litteratur hatte ich ein anderes Ziel vor Augen als diese in ihrer ganzen Ausdehnung anzugeben. Diese allein würde ein Buch füllen. Ich kann mir aber vorstellen, dass der gut vorgebildete praktische Arzt das Problem der Tuberkulose in seinem ganzen Umfang beherrschen will. Dazu wird er ebenfalls von demjenigen Kenntniss nehmen müssen, was auf den Grenzgebieten bekannt geworden ist. Die Unmenge Litteratur, mit oder ohne Wert, welche in

zahllosen Zeitschriften zerstreut ist, ist für ihn unerreichbar, ohne noch von dem grossen Zeitaufwand zu reden.

Die Litteraturangabe in dieser Arbeit ist zur Hauptsache monographischer Natur. Weiter sind nur leicht zugängliche Zeitschriftarbeiten angeführt. Was in dieser Arbeit niedergelegt ist, ist meiner Meinung nach genügend, um eine vollständige Einsicht in dasjenige zu gewinnen, was wir heute über die Tuberkulose wissen.

Ueberdies kann es als Führer zum Zusammenstellen einer kleinen Bibliothek dienen, welche ein kritisches Studium der modernen Tuberkuloselitteratur möglich macht.

Soviel wie möglich habe ich die Aufnahme von langen Protokollen vermieden. In der Regel geniessen diese das zweifelhafte Vorrecht, nicht oder nur oberflächlich gelesen zu werden. Wohl aber habe ich die grundlegenden Experimente mitgeteilt und meiner Meinung nach auch deutlich angegeben, was bei der Ausführung dieser Versuche geschehen ist, wie ihr Verlauf war und welche Schlussfolgerungen daraus gezogen werden konnten. Dies hat wenigstens den Vorteil, dass sie leicht wiederholt werden können.

Wenn man es wagt, mit neuen Gedanken über ein Problem, das von so grosser sozialer Wichtigkeit ist wie das der Tuberkulose, hervorzutreten, so ist es notwendig, gerade die grundlegenden Versuche so klar anzugeben, dass sie von Jedem, der sich für diesen Gegenstand interessiert und über genügende Fähigkeiten verfügt, verfolgt werden können.

Das Studium der Tuberkulose steht im Zeichen der Immunitätslehre. Kein Zweig der Wissenschaft hat sich so schnell entwickelt als dieser. Er verfügt über ein enormes Tatsachenmaterial, dem täglich neues hinzugefügt wird. Bei vielen Vorteilen bestehen hier doch auch nicht zu leugnende Nachteile. Es besteht kein fester Untergrund. Physik und Chemie bauen ihre Häuser auf festen Fundamenten und neu gefundene Tatsachen sind nicht im Stande, das alte Gebäude in seinen Grundmauern zu erschüttern.

Anders ist es hier. Das Wesen der Immunitätsreaktionen ist uns unbekannt. Die chemische Konfiguration der teilnehmenden Stoffe ebenfalls. Verschiedene neue Tatsachen konnten nicht oder nur schwer mit den alten Theorien in Uebereinstimmung gebracht werden. Das hat Veranlassung zum Entstehen neuer, wenig verlässlicher Theorien gegeben und man beginnt selbst von der Krisis in der Immunitätsforschung zu sprechen. Ich bin der Meinung, dass derjenige, der über genügende allgemeine chemische Kentnisse verfügt, der die moderne Fermentlehre beherrscht, diese neuen, oft Verwirrung hervorrufenden Theorien nicht nötig hat, um die Biologie eines Microorganismus zu begreifen, sich hineinzudenken in das Wesen der durch diesen verursachten Infection und der Immunität, welche gegen diese im tierischen Organismus entsteht. Ich hoffe dieses im Folgenden zu beweisen.

Weil schlieslich angenommen werden darf, dass bei einem grossen Teil der practischen Aerzte ein grosses Interesse besteht mit Bezug auf den wissenschaftlichen Standpunkt, den die Immunitätsuntersucher heute gegenüber der Tuberkulose einnehmen, wo weiter angenommen werden darf, dass wenigstens ein Teil von ihnen nicht im Stande war, sich die notwendigsten fundamentellen Begriffe zu eigen zu machen, habe ich, wo es mir notwendig erschien, eine kurze Uebersicht der Tatsachen gegeben, welche vom practischen Arzte beim Studium dieses Gegenstandes nicht entbehrt werden können. Obwohl das Wesen der Immunität gegen jeden Microorganismus im Besonderen studiert werden muss, kann doch das Studium ohne gründliche Kenntnis der allgemeinen Immunitätslehre nicht gut stattfinden. Soweit nötig habe ich überall dasjenige aus der allgemeinen und speziellen Immunitätslehre kurz angegeben, was das Studium der Immunität gegen Tuberkulose verdeutlichen und erleichtern kann.

EINLEITUNG.

Die Arbeiten von Pasteur und Koch werden noch auf lange Zeiten hinaus nicht allein die reine Bakteriologie, sondern auch die ganze Microbiologie beherrschen. Die genialen Untersuchungsmethoden, welche Koch für das Isolieren der Microorganismen angegeben hat und welche bereits verhältnissmässig schnell dazu führten, den Erreger der Tuberkulose in Reinkultur zu erhalten, haben den Erfolg gehabt, dass bald hintereinander eine Reihe der verschiedensten pathogenen Organismen als die specifische Ursache klinisch gut definierter Krankheitsbilder erkannt wurden.

Einfluss der Entdeckung des Diphtherietoxins auf die Immunitätslehre.

Das Studium keines anderen Microorganismus aber hat einen so starken Einfluss auf die Entwickelung der Immunitätslehre gehabt als dasjenige des Erregers der Diphtherie. Mehr noch als die Entdeckung des Erregers selbst durch Löffler ist die Entdeckung des spezifischen Giftes durch Roux und Yersin von Einfluss gewesen. Bald schon nach der Entdeckung des Diphtheriebacillus fanden Roux und Yersin, dass man Versuchstiere ohne Hülfe der Microorganismen diphtheriekrank machen konnte, dass auch der sterile, filtrierte, flüssige Nährboden, in dem Diphtherie-

bacillen sich entwickelt hatten, im Stande war, die Erscheinungen der diphtheritischen Infection hervorzurufen.

Was Roux und Yersin für den Diphtheriebacillus gefunden hatten, wurde bald auch von Behring und Kitasato für den Tetanuserreger festgestellt. Auch hier erwiesen sich die Kulturfiltrate fähig, um ebensogut Krämpfe auszulösen wie die Bacillen selbst.

Dass ein einzelner Microorganismus selbst mehrere Gifte abscheiden kann, wurde bald darauf von Ehrlich festgestellt, welcher fand, dass neben dem Krämpfe auslösenden Gift im Nährboden des Tetanusbacillus noch ein die roten Blutkörperchen lösendes Gift abgeschieden werden konnte, dass der Tetanusbacillus also nicht nur ein Spasmin, sondern auch ein Hämolysin sezernierte.

Die Entdeckung der Antitoxine.

Bald darauf kam die grosse Behringsche Entdeckung der Antitoxine, eine Entdeckung, die in der Tat eine Umwälzung in der Immunitätslehre zu Stande gebracht hat. Ein Tier, dem man eine nicht tödliche Dosis von Diphtherietoxin oder Tetanustoxin eingespritzt hat, bildet in seinem Serum Antitoxine, Gegengifte und oft in so grossen Mengen, dass das Serum in geringer Dosis im Stande ist, gesunde Tiere vor den viele Male tötlichen Dosen der Gifte zu beschützen.

Das antitoxisch wirkende Diphtherieserum heilt die Krankheit, durch die Microben verursacht.

Besonders beim Diphtheriegift wurde eine sehr merkwürdige Tatsache konstatiert. Ein rein antitoxisch wirkendes Serum worunter man also ein Serum zu verstehen hat, in dem Antikörper allein nach Injektion von Toxin gebildet sind, beschützt nicht nur den tierischen Organismus gegen die giftige Wirkung des Toxins, sondern auch gegen die Microben selbst; stärker noch, es ist im Stande, einen Organis mus, der durch virulente, d. h. also Gifte sezernierende

Diphtheriebacillen angetastet ist, im Kampfe gegen die virulenten Bacillen hülfreich zu unterstützen. Die rein antitoxische Immunitätslehre erreichte bald ihren Höhepunkt, doch leider nur für kurze Zeit. Die Sachlage erwies sich bei anderen Microorganismen als bei Diphtherie- und Tetanusbacillen viel complicierter und die Tatsache der antitoxischem Immunität war durchaus nicht im Stande, das Wesen der Immunität gegen diese Organismen zu erklären.

Diphtherie- und Tetanusbacillen können in ihren Kulturen specifische Gifte bilden, andere Microben (Anthrax) nicht.

War es schon aufgefallen, dass die Abscheidung der spezifischen Toxine sowohl durch die Diphtheriebacillen als durch die Tetanusbacillen in den künstlichen Nährböden lange nicht immer vor sich ging, hatte man schon Kulturen dieser Bacillen gefunden, deren Filtrat überhaupt nicht giftig wirkte, schwieriger noch wurde die Sachlage, als man Microorganismen näher untersuchte, die in filtrierten Nährböden auch keine Spur von Giften abgeschieden hatten, die ihrerseits ebenso wie die Microben selbst im Stande gewesen wären, die Symptome der infectiösen Erkrankung auszulösen. Das war z. B. bei Anthrax der Fall. Man suchte sich durch die Annahme zu helfen, dass in diesen Organismen ein Gift eingeschlossen sei, welches von ihnen in künstlichen Nährböden nicht sezerniert werden konnte. Der so viel Verwirrung mit sich bringende Begriff Endotoxin hatte seinen Eintritt in die Immunitätslehre gehalten.

Zwei charakteristische Krankheitsbilder, deren klinischer Verlauf uns vollkommen bekannt war, der Milzbrand und die Lungenentzündung, erwiesen sich als verursacht zu sein durch Microben, die in ihren Nährböden ein typisches Toxin nicht sezernierten und aus welchen man,

Anthraxbacillen und Pneumokokken sezernieren in ihren Nährböden keine Toxine.

auch wenn sie hochvirulent waren, durch welche Bearbeitung auch, kein Gift erhalten konnte, das bei Versuchstieren Erscheinungen hervorrief, die pathologisch-anatomisch auch nur einigermassen an die Erscheinungen erinnerten, welche bei Milzbrand und Lungenentzünding vorkommen.

Bei der Pneumonie und besonders auch beim Milzbrand ist der Organismus mit einer so ungeheuer grossen Anzahl Bakterien infiziert, dass der Gedanke aufkommen konnte, ob hier nicht der Organismus durch rein chemische Gifte, welche durch die Microben als Aeusserung ihres Stoffwechsels in die Umgebung abgeschieden wurden, zu Grunde ging.

Die Möglichkeit der Vergiftung durch Stoffwechselproducte der Microben.

Denn wir kennen in den Stoffwechselproducten Stoffe — wenn auch ihre Giftigkeit bei weitem nicht so gross ist wie die der Toxine — welche, wenn man sie nur in genügender Menge und wiederholt in den tierischen Organismus bringt, sehr sicher diesen Organismus zu Grunde richten können. Doch muss man, ich möchte beinahe sagen aus rein klinischen Gründen, besonders bezüglich der Pneumonie diese Annahme als unrichtig auffassen. Denn bei der kroupösen Pneumonie haben wir eine Krankheit vor uns, bei der der Organismus aus einem grossen Heerd, der angetasteten Lunge, während einiger Tage mit einer grossen Menge Microben schwer vergiftet wird. Plötzlich ändert sich das ganze Krankheitsbild. Der Kranke zeigt keine klinischen Erscheinungen mehr; die Temperatur ist gesunken, die Vergiftung hat aufgehört. Das, was man klinisch die Krisis nennt, ist eingetreten. Pathologisch-anatomisch und microbiologisch hat aber keine Krisis stattgefunden. Der anatomische Prozess in den Lungen kommt sehr langsam zur Heilung und nach der Krisis findet man dort noch für Ver-

suchstiere vollvirulente, beim Tierexperiment durchaus nicht veränderte Pneumokokken.

Nach der Krisis bleiben bei der Pneumonie die Kokken noch virulent. Das Serum wirkt antitoxisch.

Zugleicherzeit hat das Serum des Patienten nach der Krisis eine sehr merkwürdige Eigenschaft erhalten, die wir bereits, wenn auch in viel stärkerem Masse, bei den gegen Diphtherie und Tetanus immunisierten Tieren sahen. Es ist nämlich im Stande, Kaninchen gegen die tödliche Dosis Pneumokokken aus dem virulenten pneumonischen Sputum zu beschützen.

Auch in diesem Organismus waren Antikörper gebildet und diese, das ist wiederum eine der grossen Tatsachen der Immunitätslehre, entstehen niemals infolge des Einbringens von chemisch gut definierten Verbindungen, wie wir sie wenigstens zum Teil in den Stoffwechselproducten der Microben kennen. Wir haben hier also eine merkwürdige Tatsache kennen gelernt und zwar, dass ein bestimmter Microorganismus, der wie auch in künstlichen Nährböden nicht zu einer Abscheidung von Toxinen gebracht werden konnte, dies unter bestimmten Verhältnissen und zwar im empfindlichen tierischen Organismus wohl tut.

Noch mehr ergab sich, dass die antitoxische Immunität nicht ohne Weiteres in der Immunitätslehre eine allgemeine Verwendung finden konnte.

Inkongruenz zwischen der Immunität bei Rauschbrand und der antitoxischen Immunität.

Von Grasberger und Schattenfroh wurden zwei Arten von Rauschbrandbacillen beschrieben, von denen die eine in flüssigen Nährböden ein stark wirkendes Toxin absondern konnte, ohne im Stande zu sein bei directer Verimpfung der Bacillen, empfindliche Versuchstiere krank zu machen, während die andere dieses Toxin in vitro nicht abscheiden konnte, aber bereits in kleiner Menge bei Versuchstieren Rauschbrand verursachte.

Auch der Tuberkelbacillus sezerniert keine freien Toxine.

In die Reihe der Infektionskrankheiten, deren Erreger in den Nährböden kein spezifisch wirkendes Toxin absondern, gehört auch die Tuberkulose. Auch der Tuberkelbacillus verschafft bei der Untersuchung soviel Schwierigkeiten, dass wir selbst bis heute das Wesen der Immunität gegen die Tuberkulose zum grössten Teile noch nicht kennen.

Aus dem Obigen ergiebt sich deutlich, dass auf dem Gebiete der Immunitätslehre das Spezialisieren durchaus nicht angängig ist. Will man das Wesen der Immunität gegen einen bestimmten Microorganismus gut erfassen, dann wird man bei seinen Untersuchungen zwar ohne jede Frage die allgemeinen Tatsachen der Immunitätslehre gebrauchen können, doch andererseits muss jeder Microorganismus weiter für sich selbst und ohne Verband mit anderen Microben untersucht werden. Der Mechanismus der Immunität gegen einen bestimmten Microorganismus ist practisch erst dann genügend erklärt, wenn man weiss, in welcher Weise der infizierte Körper dafür sorgt, dass die verschiedenen, durch das Bacterium gebildeten Gifte eliminiert, und weiter in welcher Weise auch die Microben selbst vollständig vernichtet werden. Bei der Untersuchung ist auf die folgenden Punkte Rücksicht zu nemen:

Bedingungen für eine rationelle Untersuchung nach dem Wesen der Immunität.

1. Ob durch einen bestimmten Microorganismus, also in casu durch den Tuberkelbacillus, ein durch ein Antitoxin definiertes Toxin abgeschieden wird.

2. In welcher Weise der Organismus für die Vernichtung der noch lebenden Microben sorgt.

3. Muss mit den chemischen Giften gerechnet werden, die bei der Vernichtung, dem Zerfall der Bestandteile des Microbenkörpers selbst entstehen.

4. Muss berücksichtigt werden, dass in jeder Kultur, also auch in einer infizierenden, ein fortwährender autolytischer Zerfall stattfindet und dass auch hierbei giftige Produkte entstehen können.

5. Schliesslich wird man, wie bereits erwähnt, nicht vergessen dürfen, dass jedes wachsende, sich vermehrende Microbion, als Aeusserung seines Stoffwechsels Körper in Freiheit stellt, die für einen lebenden Organismus chemische Gifte darstellen können.

Wie bereits oben kurz angedeutet, kennen wir in der Diphtherie eine Krankheit, deren Erreger uns vollkommen bekannt ist, ein Erreger, der seine giftige Wirkung durch ein reines Toxin ausübt, das durch das Antitoxin vollkommen definiert ist.

Die Verwendung der spezifischen Therapie gegen Diphtherie ist vollkommen durch das Tierexperiment gedeckt, die Verwendung gegen Tuberkulose nicht.

All diese Resultate sind auf dem Wege des Tierexperimentes erhalten worden und erst, als durch das Tierexperiment festgestellt war, dass das Wesen der Immunität gegen Diphtherie einen rein antitoxischen Charakter trug, da erst hat das beim Tierexperiment erhaltene Ergebnis seine Anwendung beim Menschen gefunden. Ueber die Wirkung des Diphtherieserums beim vergifteten Organismus ist man einig. Es wird wenig mehr darüber und noch weniger dagegen geschrieben, und die Gegner beweisen allein aufs deutlichste, dass sie das Wesen der Immunität bei Diphtherie nicht genügend kennen.

Ganz anders ist es bei der Tuberkulose. Wie es stets bei einer Krankheit geht, deren Wesen man nicht ganz begreift, werden auch hier zahllose Mittel empfohlen. Unter den Mitteln kommen eine grosse Anzahl Vaccins und einige spezifisch wirkende Sera vor. Es ist zu bedauern, dass, wo

doch auch hier ebenso wie bei der Diphtherie jedes Mittel auf Grund des Tierexperimentes sich als von guter Wirkung erweisen müsste, so oft Mittel angewandt werden, deren Brauchbarkeit durch das Tierexperiment nicht erwiesen ist, dass auch wohl mit einem Mittel in spezifischer Weise eingegriffen wird, von dem man mit einigem guten Willen bei Versuchstieren hätte feststellen können, dass es nicht allein nicht im Stande ist, Tuberkulose zu verhüten oder noch weniger Tuberkulose zu heilen, sondern dass es unter bestimmten Verhältnissen selbst gutartig verlaufende Formen dieser Erkrankung in schwerere verwandeln kann.

Meiner Ueberzeugung nach kann ein spezifisches Mittel bei Menschen weder Tuberkulose verhüten noch Tuberkulose heilen, wenn es nicht im Stande ist bei einem empfindlichen Versuchstier dieselbe Wirkung auszuüben.

Jedes anempfohlene Vaccin, jedes anempfohlene Serum soll erst dann durch den practischen Arzt verwendet werden, wenn der Biologe, der das Mittel empfiehlt, in genügender, gut zu kontrollierender Weise angegeben hat, wie die Wirkung seines Mittels durch das Tierexperiment bewiesen werden kann.

I. MORPHOLOGIE UND VERWANDTSCHAFT.

Wenn man bei einem empfindlichen Versuchstier, z. B. bei einer Maus oder bei einem Kaninchen, eine kleine Menge Sputum aus dem Munde eines vollkommen gesunden Individuums unter die Haut einspritzt, dann sieht man in den meisten Fällen das Tier zu Grunde gehen.

Der Micrococcus der Sputumsepticaemie s. Diplococcus pneumoniae hat im infizierten Tier seine feste typische Form, in der Kultur ist dieser Organismus polymorph.

Untersucht man microscopisch das Blut, dann zeigt es sich, dass der Tod durch einen septichaemischen Prozess verursacht ist, wobei die Erscheinungen der Septichaemie durch Microben mit einer sehr charakteristischen Form herbeigeführt sind. Sie liegen in Diplostellung, wobei jede Zelle lanzettförmig ist, in einer Kapsel, die im Gegensatz zu den Microben Anilinfarbstoffe nicht oder nur schwer aufnimmt. Dieser Kokkus trug zuerst den Namen Micrococcus der Sputumseptichaemie. Das microscopische Präparat ist zum Stellen der Diagnose genügend. Die Microben haben eine sehr charakteristische Form. Wenn man das Blut dieser Tiere in künstliche Nährböden impft, dann verschwindet die typische Form und treten Diplobacillen, mehr kokkenartige Formen, und allein liegende Stäbchen nebeneinander auf. Die Kultur ist polymorph geworden. Während der

ersten Tage können diese Kokken bei Versuchstieren noch Septichaemie verursachen. Die Polymorphie verschwindet dann und die ursprüngliche Form tritt wieder auf. Ein längeres Verbleiben in den künstlichen Nährböden nimmt diesen Microben die Fähigkeit der Virulenz. Die Kultur ist avirulent geworden.

Die Microorganismen der Pest bilden in künstlichen Nahrböden schnell Involutionsformen.

Einer der am heftigsten wirkenden Organismen ist wohl der Pestbacillus. Bei diesem tritt das Verschwinden der Virulenz in den künstlichen Nährböden aber sehr schnell auf, während gleichzeitig die Bacillen ihre typische Stäbchenform verlieren. Neben mehr oder weniger gut gefärbten Stäbchen sieht man in der Regel kleine gekörnte und bläschenartig geschwollene Formen. Diese nehmen die Anilinfarbstoffe weniger gut auf. Man nennt diese Erscheinung Involution. Involution und Polymorphie sind streng von einander zu scheiden.

Gemeinschaftlich aber haben diese Microorganismen eine Erscheinung und zwar, dass sie sich in derselben Weise vermehren. Die Fortpflanzung geschieht durch Teilung. Die Microben gehören zu der Gruppe der Spaltpilze, der Schizomyceten.

Bei den Tuberkelbacillen und anderen mit ihnen verwandten Microorganismen findet man Formen, bei denen es einerseits nicht sicher ist, ob man es mit polymorphen oder mit Involutionsformen zu tun hat und wo andererseits besonders wegen des konstanten Vorkommens dieser Formen die Vermutung erlaubt ist, dass man es hier vom botanischen Standpunkt mit bestimmten Wachstumsformen zu tun hat.

Denn die Tuberkelbacillen zeigen ab und zu Formen, die darauf hinweisen, dass diese Microorganismen nicht zu den

Gehören die Tuberkelbacillen zu den Spaltpilzen oder zu einer höheren botanischen Ordnung?

Spaltpilzen, sondern zu einer höheren Klasse niederer Lebewesen gerechnet werden müssen.

Weil die Klassifizierung bestimmter Microorganismen in eine andere Klasse Aenderungen mit Bezug auf die Biologie dieses Organismus mit sich bringt, so ist es notwendig, zuerst kurz das Schema zu besprechen, nach dem man die niederen Organismen einteilen kann.

Unter diesen Schemata, die man in der Litteratur angegeben findet, befriedigt für biologische Zwecke noch am besten dasjenige von PETRUSCHKY. Er teilt die niederen Organismen folgendermassen ein:

Hyphomyceten. Schizomyceten.

1. Höhere Schimmelpilze. 2. Haarpilze.
Trichomyceten, deren Spezies.

1. Aktinomyces. 2. Streptothrix. 3. Cladothrix. 4. Leptothrix.

Von Interesse sind für uns die Schizomyceten und die verschiedenen Arten der Trichomyceten. Während die ersteren sich durch einfache Teilung vermehren, dahingegen in der Form von Verzweigungen u. s. w. keine höhere Differenzierung zeigen, findet man diese letztere wohl bei den Trichomyceten.

Die Merkmale der verschiedenen Trichomyceten.

Der Actinomycespilz ist durch lange Fäden und durch die Bildung sogenannter Strahlenheerde im lebenden Organismus charakterisiert.

Streptothrix ist durch die Anwesenheit von echten Verzweigungen ausgezeichnet.

Cladothrix ist durch die Bildung von falschen Verzweigungen zu erkennen. Man sieht in einem bestimmtem Teil des Organismus einen Zweig herauskommen, welcher nichts

anderes als eine Fortsetzung der Achse ist. Die gerade durchlaufende Hülle bildet den falschen Zweig.

Leptothrix bildet lange, nur wenig gekrümmte Fäden ohne Verzweigungen.

Tuberkelbacillen können Kolben, lange Fäden und Verzweigungen zeigen.

Bei den Tuberkelbacillen nun sind Kolbenformen, lange Fäden und Verzweigungen zu beobachten. Auf Grund dieser drei Erscheinungen wurde von verschiedenen Untersuchern die Meinung ausgesprochen, dass die Tuberkelbacillen nicht zu den Schizomyceten, sondern zu den Trichomyceten gerechnet werden müssen, wenigstens aber eine Mittelstellung einnehmen.

Es ist von grösster Wichtigkeit, festzustellen, ob die obengenannten Formen, besonders die Verzweigungen, bei den Tuberkelbacillen in der Tat vorkommen und im bejahenden Fall, ob man bei diesen Microorganismen verschiedene Formen von Verzweigungen beobachten kann. Die Einteilung der Trichomyceten beruht zur Hauptsache auf den verschiedenen Arten der Verzweigung. Wenn man festgestellt hat, dass ein bestimmter Tuberkelbacillenstamm echte Verzweigungen zeigt, dann besteht noch die Möglichkeit, dass die Verzweigungen rein laterale oder rein dichotomische sind. Ausserdem ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass bei anderen Stämmen echte Verzweigungen fehlen und falsche vorhanden sind, während schliesslich ebenfalls festgestellt werden muss, ob sehr lange, wenig gekrümmte, nicht verzweigte Fäden auch beständig die Erscheinung der Verzweigung vermissen lassen.

Wenn dies wirklich der Fall ist, dann lernt man hier eine Tatsache von grosser Bedeutung kennen. Denn im ersten Fall müsste man die Tuberkelbacillen zu der Art

Streptothrix, im zweiten zu der Art Cladothrix, im dritten zu der Art Leptothrix, im Allgemeinen also zu den Trichomyceten rechnen und zwar zu ihren verschiedenen Unterarten. Hierdurch würde man also bereits aus rein botanischen Gründen bei diesen niederen Microorganismen einen Artunterschied festgestellt haben.

Petrone, Metschnikoff, Mafucci und andere stellen Verzweigungen und Kolbenbildung bei den Tuberkelbacillen fest.

Bereits einige Jahre nach der Entdeckung des Tuberkelbacillus durch Koch als die spezifische Ursache der Tuberkulose sprach Angelo Petrone auf Grund seiner Beobachtungen bei einer tuberkulösen Gehirnhautentzündung die Vermutung aus, dass der Tuberkelbacillus nicht zu den Spaltpilzen gehöre, sondern dass ihm im botanischen System eine höhere Stellung zukomme. Längere Zeit nach ihm kamen andere Untersucher, worunter METSCHNIKOFF als erster, zu derselben Entdeckung. Dieser fand nämlich im Gewebssaft der Milz eines Vogels Tuberkelbacillen mit deutlichen Verzweigungen uud kolbenartigen Anschwellungen. MAFUCCI fand stark verzweigte und ebenfalls kolbenförmig geschwollene Tuberkelbacillen in Kulturen, die von Hühnern herstammten, welche bei Temperaturen von 45—50° gewachsen waren. Weiter beschreibt FISCHEL stark verzweigte und birnenförmig geschwollene Tuberkelbacillen in älteren Kulturen. Besonders die Arbeit von FISCHEL sei trotz ihrer schlechten Abbildungen wegen der gründlichen Bearbeitung empfohlen. Wer noch an dem Vorkommen von Verzweigungen und kolbenartigen Schwellungen in älteren Kulturen dieser Organismen Zweifel hegen möchte, vergleiche die Abbildung 198 von ZETTNOW in KOLLE und WASSERMANN'S Handbuch der pathogenen Microorganismen, wo die Kolbenformen und Verzweigungen von Tuberkelbacillen, abkömmlich von

einer Reinkultur in einem Infus von Kartoffeln sehr deutlich abgebildet sind.

Kolbenformen und Verzweigungen im lebenden Organismus.

Mit grosser Sicherheit wurden Verzweigungen und besonders kolbenförmige Schwellungen bei Tubelkelbacillen im Versuchstier beinahe gleichzeitig durch LEVADITI und BABES und durch FRIEDRICH beobachtet. LEVADITI und BABES brachten bei Versuchstieren eine Reinkultur von Tuberkelbacillen unter die Gehirnhäute und gingen hierbei von schwach virulentem Material menschlicher Tuberkulose aus. Nach einiger Zeit fanden sie eigentümliche Herde, worin deutlich eine strahlenförmige Anordnung und kolbenartige Schwellungen der Tuberkelbacillen beobachtet werden konnten. In anderer Weise experimentierte FRIEDRICH, indem er eine Emulsion von Tuberkelbacillen in physiologischer Kochsalzlösung durch die Carotis in die linke Herzkammer brachte. Bei Färbung mit Victoriablau und Differenzierung mit Alkalien erhält man aus den Nieren, dem Gehirn und der Iris Praeparate, in denen deutlich die Strahlenkränze mit Kolben, wie sie für Actinomyces charakteristisch sind, gesehen werden.

Actinomycesähnliche Form des Tuberkelbacillus. Forme actinomycosique de la bacille de la tuberculose.

FRIEDRICH spricht denn auch von einer actinomycesähnlichen Form des Tuberkelbacillus; LEVADITI und BABES von „une forme actinomycosique de la bacille de la tuberkulose".

Der Unterschied zwischen den französischen und deutschen Untersuchungen ist wohl dieser, dass FRIEDRICH für die Enstehung der Kolben den Gebrauch virulenten Materiales für nötig hält, während von LEVADITI und BABES nur dann ein positives Resultat erhalten wurde, wenn sie schwach oder nicht virulentes Material verwendeten.

Von verschiedenen Seiten hat man eine Nachprüfung dieser

Untersuchungen von Lubarsch und Schulze.

Untersuchungen vorgenommen, in Deutschland LUBARSCH und gleichzeitig sein Schüler SCHULZE. SCHULZE kommt ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass man, in obenerwähnter Weise experimentierend, wirklich Strahlen- und Kolbenformen bei Tuberkelbacillen erhalten kann. Er nimmt aber mit Bezug auf die Art des Materiales zwischen den obigen Untersuchern eine Mittelstellung ein.

Bei Tuberkelbacillen verschiedenster Herkunft und verschiedener Virulenz wurden von ihm bei intraarterieller Verwendung und auch bei direkter Impfung in das Gehirn, in die Nieren, in die Leber und in andere Organe Strahlen- und Kolbenformen gefunden.

Verschiedene Deutung der actinomycesähnlichen Form des Tuberkelbacillus.

Während FRIEDRICH der Meinung ist, dass man es bei actinomycesähnlichen Formen des Tuberkelbacillus mit bestimmten Wachstumsformen zu tun habe, fasst BABES diese als Involutionsformen auf und halten LUBARSCH und SCHULZE sie für sogenannte abortive Wuchsformen, die dann auftreten, wenn ein im Wachstum begriffener Herd in seinem Wachstum beschränkt wird.

LUBARSCH breitete die Untersuchungen von SCHULZE auf vier verschiedene Microorganismen aus.

1. Die modifizierten Tuberkelbacillen.
2. Die sogenannten säure- und alkoholfesten Stäbchen.
3. Einige Streptothricheen.
4. Die Malleusbacillen.

Unter modifizierten Tuberkelbacillén versteht er solche Microorganismen, die durch äussere Einflüsse Veränderungen ihrer morphologischen und biologischen Eigenschaften erlitten haben, jedoch in sehr vielen Punkten mit den Säugetiertuberkelbacillen übereinstimmen. Dies ist nun der

Morphologische Untersuchungen mit modifizierten Formen des Tuberkelbacillus und mit diesem verwandten Microorganismen.

Fall mit dem Bacillus der Vogeltuberkulose. Auch diese bildeten bei intraarterieller Injection Strahlenherde in den Nieren, dem Gehirn, der Iris und dem Darm, während diese in den Lungen und der Leber nicht angetroffen werden konnten. Weiter wurde mit Tuberkelbacillen experimentiert, die durch einen längeren Aufenthalt im Froschkörper ihre biologischen Eigenschaften verändert hatten.

Auch hier, ebenso wie mit den Bacillen der sogenannten Fischtuberkulose und mit Tuberkelbacillen, welche durch einen Verbleib im Körper der Blindschleiche modifiziert waren, konnten regelmässig Strahlenherde und Kolbenformen erhalten werden. Dieselben pathologisch-anatomischen Abweichungen wurden von LUBARSCH gefunden, wenn er in obiger Weise mit Kulturen der sogenannten saprophytischen säure- und alkoholfesten Stäbchen experimentierte.

Schlussfolgerungen von Lubarsch.

Auf Grund seiner verschiedenen Untersuchungen kommt LUBARSCH zu den folgenden Schlussfolgerungen:

1. Actinomycesformen, die noch bis vor kurzem als charakteristische Merkmale für einen bestimmten Krankheitserreger galten, kommen unter bestimmten Verhältnissen bei einer grossen Gruppe von Schimmeln vor, die bei den Streptothricheen untergebracht werden müssen.

2. Die im tierischen Organismus auftretenden Strahlenformen und die Kolben dürfen nicht als die Aeusserung einer reinen Degeneration aufgefasst werden, sondern haben die Bedeutung von Hemmungsbildungen.

Von grossem Wert is es also, festzustellen, ob man die Kolben als Involutionsformen oder als bestimmte Wachstumsbildungen aufzufassen hat.

Vorab sei bemerkt, dass die Kolbenform bei den echten Ac-

tinomyceten von verschiedenen Untersuchern, z. B. SCHLEGEL durchaus nicht als Fructificationsproducte, also als ein anatomischer Teil des Microorganismus angesehen wird, sondern als zweifelhafte Degeneration und Involutionsformen.

Kolbenformen durch Experimentieren mit toten Tuberkelbacillen.

Eine der letzten Untersuchungen über die Morphologie des Tuberkelbacillus hat in Holland von SIEGENBEEK VAN HEUKELOM vorgenommen.

v. HEUKELOM experimentierte mit toten Tuberkelbacillen und konnte mit Kulturen verschiedenen Ursprungs stets Strahlen- und Kolbenformen erhalten. Mit vollkommener Sicherheit war ausgeschlossen, dass die verwendeten Microorganismen nicht abgestorben waren. Erstens wurden sie der Einwirkung hoher Temperaturen und Formoldämpfen unterworfen, zweitens waren sie nicht mehr im Stande, bei Meerschweinchen Tuberkulose zu verursachen, drittens gelang es nicht, mit den veränderten Lungenteilen der Versuchstiere Meerschweinchen tuberkulös zu machen.

Ueber die Kolbenbildung sei das folgende bemerkt:

Verschiedene Weisen, wobei Kolbenformen entstehen.

1. Kolbenbildung entsteht bei Verwendung von abgetöteten Bacillenkulturen nach v. HEUKELOM.

2. Bei Verwendung von sehr alten Kulturen, welche deutlich Involutionsformen zeigen.

3. Bei Verwendung von säure- und alkoholfesten Stäbchen, welche morphologisch soviel Uebereinkunft mit echten Tuberkelbacillen zeigen, dass sie sich oft nur durch ihr ständiges Saprophytentum unterscheiden.

4. Nach meiner Beobachtung kommt es niemals im infizierten Organismus zur Kolbenbildung, wenn man von sehr virulentem Material ohne jede Zufügung ausgegangen ist. Wohl kann man aber auch hier Kolben- und Strahlen-

bildung erhalten, wenn man das virulente Material bei Versuchstieren intravenös einspritzt und zwar, nachdem es vorab während einer Stunde bei Körpertemperatur der Einwirkung eines später zu beschreibenden Tuberkulose-immunserums ausgesetzt gewesen ist.

5. Aus der Litteratur ergibt sich, dass man dort, wo die Kolbenbildung durch dass Einbringen virulenten Materiales in den tierischen Organismus erhalten wurde, bei den Versuchen Kaninchen verwandt hatte, die von Haus aus ein ziemlich grosses Widerstandsvermögen gegenüber den humanen Tuberkelbacillen besitzen.

6. In den künstlichen Kulturen der Tuberkelbacillen kann man nur dann kolbenähnliche Schwellungen nachweisen, wenn die Kulturen bereits sehr lange auf diesen Nährböden fortgezüchtet waren, wodurch sie natürlicherweise einen grossen Teil ihrer Virulenz verloren haben.

Die Kolben müssen als Involutionsformen aufgefasst und dürfen nicht zur Bestimmung der systematischen Stellung verwandt werden.

Aus dem obigen ergibt sich, dass man die Kolben, die sowohl im tierischen Organismus als auch in älteren Kulturen auftreten, weder bei Actinomyces noch bei Trichomyceten oder verwandten Organismen als bestimmte Wachstumsformen auffassen kann, sondern als Involutionsformen. Wenn bestimmte Gruppen von Microorganismen beim Tierexperiment bestimmte Involutionsformen derselben Art zeigen, dann kann dieses höchstens darauf hinweisen, dass ein infizierter Organismus sich ungefähr in derselben Weise von verschiedenen Microben zu befreien sucht, es ist aber nicht angängig, solche Involutionsformen für die Bestimmung der botanischen Stellung zu verwerten.

Wenn man auch zu Unrecht die Kolbenbildung hat verwenden wollen, um den Tuberkelbacillus den Trichomyce-

ten einzufügen, so haben für diesen Zweck die Verzweigungen bessere Dienste geleistet. Durch eine Reihe von Untersuchern, welche in der einen oder anderen Weise Kolbenbildungen bei den Tuberkelbacillen beobachtet haben, wurde auch gleichzeitig das Vorhandensein von Verzweigungen festgestellt.

Die botanische Bedeutung der Verzweigungen.

Vom botanischen Standpunkt ist es nicht wahrscheinlich, dass die Verzweigungen Involutionsformen sind. Das Experiment lehrt überdies, dass wir es bei den Verzweigungen mit bestimmten Wachstumsformen der Tuberkelbacillen zu tun haben.

Der Nachweis der Verzweigungen.

Wenn man bei Tuberkelbacillen die Entstehung von Verzweigungen nachweisen will, verfährt man in folgender Weise. Vorab sei bemerkt, dass man am besten mit sogenannten homogenen Kulturen experimentiert, wie sie zuerst von Arloing und Courmont beschrieben wurden.

In welcher Weise man auch trachtet, in diesen Kulturen durch höhere Temperaturen, durch chemische Gifte, durch Licht von grosser Intensität Involutionsformen zu erhalten, niemals kann man dadurch eine Zunahme in der Anzahl der Verzweigungen feststellen.

Die gewöhnlichen Tuberkelbacillenkulturen und in sehr geringem Masse auch die Kulturen von Arloing und Courmont besitzen von Haus aus die Eigenschaft, leicht miteinander zu verkleben. Hierdurch entsteht die Möglichkeit, dass man unter dem Microscop nur eine scheinbare Verzweigung sieht. Denn es ist nicht ausgeschlossen, dass zwei oder mehrere Organismen zufällig so liegen, dass sie eine wirkliche Verzweigung nur vortäuschen. Um mit Sicherheit Zweigformen bei Tuberkelbacillen festzustellen, muss man die Entstehung der Verzweigungen beobachten. Zu diesem

Zweck verfährt man in verschiedener Weise, je nach dem Material, das man auf die Verzweigung untersuchen will.

Nachweis von Verzweigungen im lebenden Organismus.

An erster Stelle sei hier die Untersuchung von tuberkulösem Material beschrieben, das von Versuchstieren abstammt und zwar von einer infizierten bronchialen Hyluslymphdrüse eines Hundes (Protokoll A). Im microscopischen Präparat finden wir viele Tuberkelbacillen, worunter sehr schöne deutliche Verzweigungen. (Fig. 1).

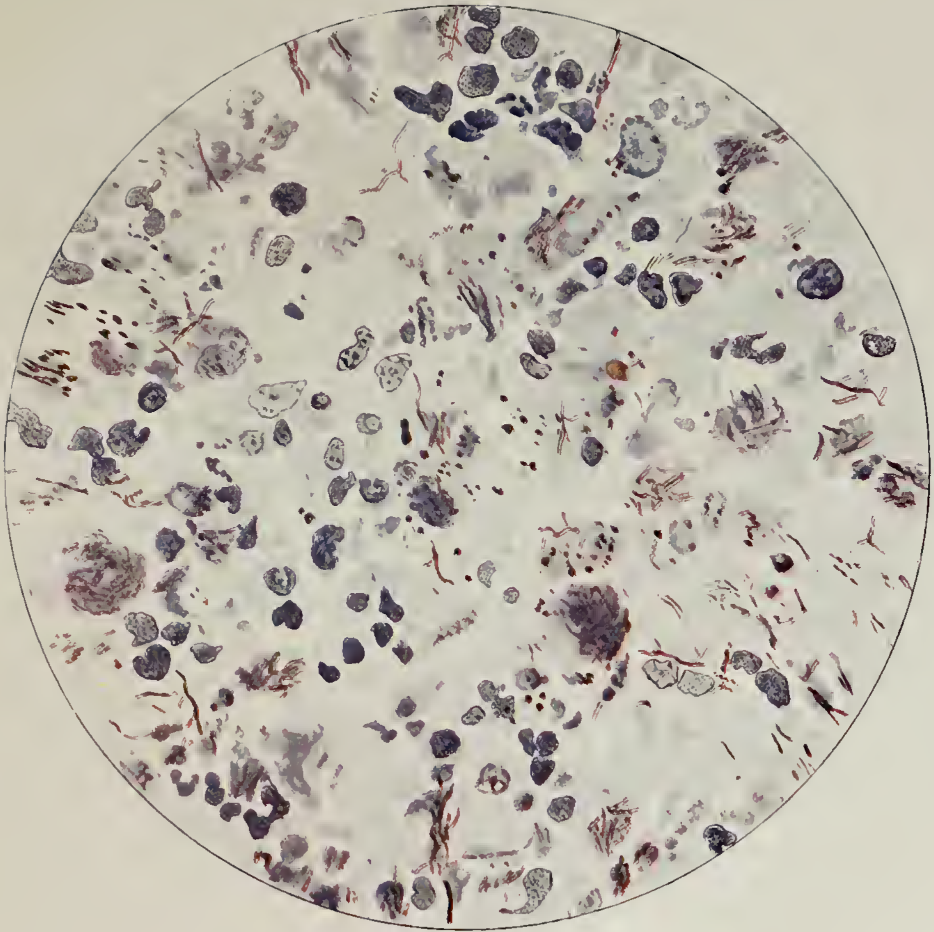
Wenn man mit Erfolg die Verzweigungen untersuchen will, muss man sich von dem Gedanken leiten lassen, dass diese am besten zu beobachten sind, wenn man die Microorganismen soviel wie möglich unter dieselben Verhältnisse bringt, wie sie im tierischen Organismus vorhanden waren.

Tuberkelbacillen, die mit Organstücken in künstliche Nährböden gebracht werden, wachsen im Anfang schlecht.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Tuberkelbacillen, die mit Organstücken direkt aus dem infizierten Tier auf künstliche Nährböden gebracht werden, äusserst schlecht zur Entwickelung kommen. Sie entwickeln sich noch am besten, wenn der Nährboden Stoffe tierischen Ursprungs, wie geronnenes Serum, enthält. Erst später, nach wiederholter Ueberimpfung wachsen sie auch auf mehr heterogenen Nährböden, wie Glyzerinagar, besser.

Wir richten unseren Versuch also folgendermassen ein: Das Tier, dessen infiziertes Gewebe man untersuchen will, lässt man durch eine in die Carotis eingesteckte Kanüle verbluten. Dieses Blut wird in Agar von 40° C. aufgefangen, der auf dieser Temperatur gehalten wird. Das Tier wird seziert, die infizierte Drüse herausgenommen und ein wenig abgeschabtes Material mit einer kleinen Menge des Nährbodens vermengt. Von dieser Mischung wird etwas auf ein

Fig. I.



Hund 48. Schnitt aus Hylusdrüse. Geimpft mit sehr virulenten Tuberkelbazillen, die in der Kultur auf Hundeblutagar nur wenig Verzweigungen zeigten. Die Anzahl der Verzweigungen ist im Versuchstier bedeutend vermehrt.

DOELEMAN, fec.

Objektglas gebracht und mit einem Deckgläschen bedeckt. Für das Gelingen des Experimentes ist es von Wert, den Agar vorab mit erwärmtem Sauerstoff zu sättigen. Man sucht nun unter dem Microscop unter Verwendung von gefärbtem Licht einen langen Bacillus auf, fixiert die Stelle und bringt das Microscop in den Brutschrank. Nach einiger Zeit untersucht man das Gesichtsfeld wieder und kann dann öfter die Entstehung wirklicher Verzweigungen beobachten. Bei genauer Untersuchung lehrt uns das Experiment:

Befunde bei der Entwickelung der Verzweigungen.

1. Die Verzweigungen entstehen aus ziemlich stark lichtbrechenden runden Körperchen in den Bacillen. Diese Körperchen schwellen an. An der einer Seite des Bacillus entsteht eine kleine Erhöhung, welche zum jungen Zweig auswächst.

2. Das sehr langsame Wachstum der Tuberkelbacillenkulturen findet nicht seine Ursache darin, dass die jungen Individuen so langsam entstehen, sondern weil so wenig Individuen am Verzweigungsprozess teilnemen.

Die Ursachen des langsamen Wachstums der Tuberkelbacillen.

3. Wenn man in oben beschriebener Weise das Praeparat eine Zeit lang untersucht hat, dann kann man in der Regel feststellen, dass die Stabilität der entstandenen Verzweigungsformen keine sehr grosse ist. Nach einiger Zeit findet man, dass dieselben auseinander gefallen sind, wobei man dann später manchmal konstatieren kan, dass nur einige der neuen Formen sich wieder verzweigen.

Bereits früher haben wir angegeben, dass in dieser Weise bewiesen werden kann, dass Tuberkelbacillen und andere verwandte Microorganismen aus der Gruppe der Trichomyceten sich nicht nur durch Verzweigungen fortpflanzen können, sondern dass die Verzweigungen auch auf verschie-

dene Weise geschehen kann. Neben Kulturen, welche Verzweigungen aufweisen, findet man nun auch andere, bei denen die Fortpflanzung durch einfache Teilung vor sich geht. Im Bacillenkörper werden ein oder mehrere runde Körperchen deutlicher, der Bacillus wächst und fällt bei dem Körperchen in zwei oder mehrere junge Individuen auseinander. Auf Grund dieser Untersuchungen würden also die Tuberkelbacillen einen Uebergang zwischen Schizomyceten und Trichomyceten darstellen. Diese Tatsache mag vom botanischen Standpunkt von grossem Interresse sein, von weniger Wert ist sie für denjenigen, der das Problem der Tuberkulose vom Immunitätsstandpunkt aus betrachtet.

In derselben Weise, wie man Material aus dem infizierten Versuchstier auf Verzweigungen untersucht, geschieht dies auch mit Material von künstlichen Nährböden.

Die Verzweigungen findet man auch bei den sogenannten säurefesten Stäbchen, sie sind also keine Aeusserung der Virulenz.

Wie bereits oben gesagt, findet man diese Wachstumsweise nicht allein bei den Tuberkelbacillen, sondern auch bei den vollkommen saprophytischen säurefesten Stäbchen. Es ist also klar, dass das Vorkommen von Verzweigungen keine Schlüsse mit Bezug auf die Virulenz des untersuchten Microorganismus gestattet.

Es ist also bewiesen, dass die bei Tuberkelbacillen und verwandten Microorganismen vorkommenden Kolbenformen als Involutionsformen aufzufassen sind, auf Grund deren man diesen Microorganismen nicht ihren botanischen Platz anweisen kann, dass dahingegen die Verzweigungen berechtigen, diese Organismen nicht bei den Schizomyceten, sondern bei den Trichomyceten einzuteilen, wenigstens aber sie als eine Zwischenform aufzufassen.

Säure- und Alkoholfestheit, das Vorkommen von Verzweigungen, das Auftreten von Kolben als Involutionsformen und Anzeichen degenerativer Schwellung beim Untergang in dem sich verteidigenden Organismus sind alles Kennzeichen, die Tuberkelbacillen, Pseudotuberkelbacillen, Actinomyces, säurefeste Stäbchen und noch andere Vertreter der Trichomyceten miteinander gemein haben. Dies hat dazu geführt, dass die Litteratur mit einigen experimentellen Studien vergleichender Untersuchungen über diese Microorganismen bereichert wurde. Einige der wichtigsten Untersuchungen mögen hier angeführt werden.

Vergleichende Untersuchungen über verschiedene Vertreter der Trichomyceten.

Vor etwa zehn Jahren haben BATAILLON, DUBARD und TERRE einen Microorganismus aus einer Geschwulst der Bauchwand beim Karpfen gezüchtet, der in vieler Hinsicht mit den Koch'schen Bacillen übereinkam. Allein die Optimumtemperatur des Wachstums wies einen grossen Unterschied auf. Diese war nämlich 23° C. und selbst bei 12° C. fand noch ein Wachstum statt.

Weiter geben die Untersucher an, dass es ihnen gelang, Säugetiertuberkelbacillen, worunter Hundetuberkelbacillen, auf dem Wege durch den Körper des Kaltblüters in saprophytische Formen überzuführen. Hier zeigten die Microorganismen ebenfalls die merkwürdige Erscheinung, dass das Temperaturoptimum bis auf 22° C. sank. Ein Verbleib von 11 bis 14 Tagen im Körper des Frosches sollte bereits genügend sein, dieses Ergebnis zu erreichen. Zugleicherzeit berichten aber DE PASQUALE und DE MICHELE, dass Frösche und andere Kaltblüter vollkommen immun gegen menschliche Tuberkelbacillen sind, gleichgültig bei welchen Temperaturen man die Versuche vor sich gehen lässt.

Tuberkelbacillen blieben im Körper der Kaltblüter lange Zeit leben und behielten geraume Zeit ihre Virulenz für Warmblüter.

Untersuchungen von Lubarsch über Tuberkelbacillen im Körper der Kaltblüter.

LUBARSCH nimmt eine Mittelstellung ein. Nach einem Aufenthalt von zwei bis drei Wochen im Körper des Frosches war die Virulenz des Tuberkelbacillus noch nicht verloren gegangen. Nach sechs bis acht Wochen war aber der Organbrei nicht mehr infektionsfähig, obschon die Microorganismen noch aus der Leber und den Nieren gezüchtet werden konnten, während sie für Temperaturwechsel bereits nicht mehr so empfindlich waren. Nach elf Wochen erhielt LUBARSCH aus der Milz des Frosches Kulturen, die am besten bei einer Temperatur von 28° bis 30° C. wuchsen, sonst aber nicht von echten Tuberkelbacillen zu unterscheiden waren. Besonders auf eiweissfreien Nährböden, also ungünstigen, wurden viele Verzweigungen und Kolbenformen gefunden.

In einer Publikation über mit Tuberkelbacillen verwandte Microben beschreibt MÖLLER, dass es ihm gelang, aus der Milz einer mit tuberkulösem Sputum infizierten Blindschleiche lange Tuberkelbacillen zu züchten, die bei 20° C. wuchsen. Ihr Aussehen wich stark von demjenigen der Säugetiertuberkelbacillenkulturen ab. An Stelle der trockenen, warzenförmigen Bacillenhaufen findet man hier an der Oberfläche des Nährbodens einen feuchten, glänzend weissen Belag. Die Kulturen haben also das Aussehen der sogenannten Arloing-Courmontschen Kulturen.

Spontane Erkrankungen bei Kaltblütern durch säurefeste Stäbchen kommen häufiger vor. So fand z. B. RUPPRECHT in der Leber des Frosches über die Oberfläche hinausragende,

Krankheiten bei Kaltblütern, verursacht durch säurefeste Stäbchen.

kleine, gelbweisse Knötchen, die ungefähr das Aussehen von Krebsmetastasen hatten, wie wir sie beim Menschen antreffen. Die meisten lagen subperitoneal und waren in der Regel scharf gegen das Lebergewebe abgegrenzt. In diesen Knötchen und auch in der Leber, aber hier in viel geringerer Anzahl, wurden säurefeste Stäbchen gefunden, welche in grossen Gruppen bei einander und deutlich intracellulär lagen. Die Lungen zeigten keine Abweichungen. RUPPRECHT hält diese Abweichung für spontane Tuberkulose des Frosches. Auch bei Schlangen wurden öfter Abweichungen beschrieben, die mehr oder weniger an Tuberkulose erinneren. Noch kürzlich fand HANSEMANN bei einer im Berliner Aquarium gestorbenen Pythonschlange einen traubenförmigen Tumor, der mit dem Netz zusammenhängend in der Nähe der Bauchspeicheldrüse gelegen war. Makroskopisch war einige Aehnlichkeit mit Perlsucht vorhanden, microscopisch dagegen fand man ein mit Rundzellen infiltriertes Granulationsgewebe. Weder Verkäsung noch Verkalkung wurde angetroffen. In den Knötchen, woraus der Tumor bestand, wurden grosse Mengen säurefester, morphologisch nicht von Tuberkelbacillen abweichender Stäbchen gefunden.

Schon früher hatten SIBLEY und kurz danach SIBLEY und SHURLEY über spontane Tuberkulose der Schlangen berichtet. Der Fall von SIBLEY wurde im Laboratorium von RECKLINGHAUSEN untersucht.

Unter der Haut fand man drei haselnussgrosse mit den Rippen und der Haut verwachsene Geschwülste und nach Entfernung der Haut über den ganzen Körper verbreitet zahlreiche erbsengrosse Knötchen. Ebenso wurden überall

zwischen dem losen Bindegewebe neben der Wirbelsäule viele Knötchen gefunden. Sie bestanden alle aus käsigem Material und miskroskopisch aus Haufen von Rundzellen. Riesenzellen und epithelioide Zellen wurden nirgends gefunden. In vielen Herden waren den Tuberkelbacillen ähnliche Stäbchen vorhanden. SIBLEY und SHURLEY fanden Knötchen in der Leber bei Boas und Pythons, welche mit den Knötchen Aehnlichkeit besassen, wie man sie bei Tuberkulose der Vögel sieht. Diese Stäbchen weichen auch hier wieder morphologisch nicht von Tuberkelbacillen ab. Die Untersucher vermuten, dass die Schlangen inficiert wurden, weil sie mit tuberkulösen Vögeln gefüttert waren. Die Bedeutung dieses Befundes wurde von verschiedenen Untersuchern sehr verschieden beurteilt. Einige halten sie für echte tuberkulöse Infektionen, andere sehen sie für Infektionen mit säurefesten Stäbchen an, welche mit Bezug auf ihre Pathogenität durchaus nicht mit Tuberkelbacillen gleichgestellt werden dürfen.

Das Vorkommen von säurefesten, für Tiere nicht pathogenen Stäbchen in der Natur.

Nahe verwandt mit diesen Organismen der sogenannten Pseudotuberkulose der Kaltblüter sind ohne Zweifel diejenigen Microben, die als rein saprophytische säurefeste Stäbchen überall in der Natur angetroffen werden. So isolierte MÖLLER ein säurefestes Stäbchen vom Timotheegras. Weiter wurden diese Microben von MÖLLER auf anderen Grasarten und im Mist gefunden. Von RABINOWITSCH wurden sie in Butter angetroffen. Es ist wohl überflüssig, alle diese säurefesten Saprophyten zu beschreiben. Es möge hier nur erwähnt sein, dass man sie auch und oft in sehr grossen Mengen auf den verschiedensten Wasserpflanzen, auf Wasserlinsen und im Schleim und auch weiter an Gegen-

ständen findet, die einige Zeit im Wasser gelegen haben.

Isolierung der säurefesten Stäbchen.

Die Isolierung dieser säurefesten Stäbchen gelang in der Regel leicht, doch darf man nicht vergessen, dass sie immer von anderen sie sehr leicht überwuchernden Microorganismen begleitet sind.

Verschiedene Methoden wurden angegeben, um diese Stäbchen zu isolieren. So geben SPENGLER und PIATKOWSKI an, das Material zwecks Tötung der begleitenden Bacterien vorab mit Formalin zu behandeln. WEBER tauchte Mooszweige während $^{3}/_{4}$ bis $1^{1}/_{2}$ Stunden in ein Reagierröhrchen, worin sich 10 cbcm. Wasser und 3 Tropfen Formalin befanden.

Mit Intervallen wurden Mooszweigchen, ohne das Formalin abzuspülen, auf 2 $^{0}/_{0}$ Glycerinserum ausgestrichen, wobei Malachitgrün im Verhältniss von 1—500 zugefügt worden war.

Die Kulturen wurden bei 26° C. zur Entwicklung gebracht. Auch hier fand man noch einige verunreinigte Kulturen, doch erhielt man in dieser Weise nach zwei bis drei Wochen eine beginnende Entwickelung von säurefesten Stäbchen.

Diese Stäbchen erhielten den Namen Moosbacillen. Sie wachsen auf den künstlichen Nährboden sehr langsam und bilden auf Glycerinserum und Agar einen bröckligen Belag, der in älteren Kulturen eine Ockerfarbe annimmt. Die Moosbacillen sind für Kaltblüter nicht pathogen. Dieselbe Erscheinung wurde von LUBARSCH für die säurefesten Stäbchen festgestellt, welche von MÖLLER von Timothee- und anderen Grasarten gezüchtet waren und die von RABINOWITSCH, PETRI und MORGENROTH in Butter gefunden wurden.

Von grossem Wert sind die Untersuchungen, welche LUBARSCH mit dem Timotheebacillus von MÖLLER angestellt hat.

Untersuchungen von Lubarsch über die Reaktion des tierischen Organismus auf das Einbringen von säurefesten Stäbchen.

Auch LUBARSCH gelang es, aus einem Infus von Gras, worin nebst zahlreichen Heubakterien viele säurefeste Stäbchen, etwas grösser und länger als die Tuberkelbacillen, vorhanden waren, diese zu isolieren.

Nach 48 Stunden waren diese Stäbchen aber ganz durch die Heubakterien überwuchert, sodass die Reinkultur unmöglich wurde. Diese gelang aber durch von Stunde zu Stunde fortgesetzte Untersuchung. So wurden durch die gebräuchliche Plattenkultur in einem Falle nach 13, in einem zweiten Falle nach 19 Stunden säurefeste Stäbchen in Reinkultur isoliert. Die kulturellen Eigenschaften kamen zur Hauptsache mit dem Bacillus von MÖLLER überein. Die Farbstoffbildung trat aber später und weniger intensiv auf. Im Gegensatze zu dem Möllerschen Bacillus macht der Bacillus von LUBARSCH die Nährbouillon diffus trübe. Mit diesen Kulturen wurden Versuche an Kaninchen angestellt.

Mit einer 8 Tage alten Glycerinagarkultur wurde ein Tier in die Niere geimpft. Der entstandene Herd wurde nach 13 Tagen weggenommen. Er ist ungefähr linsengross, gelbweiss und fest. Die Nierenkapsel ist mit der Umgebung verwachsen und mit käsigem Material durchsetzt. Mikroskopisch zeigt der Nierenherd den typischen Bau des echten Tuberkels. Die einzelnen Teile des conglomerierten Tuberkels bestehen aus grossen epithelioïden Zellen mit hellem Protoplasma und blassen Kernen, zwischen welchen Riesenzellen liegen. Die Peripherie wird durch ausschliesslich einkernige Leucocyten gebildet, während im Zentrum auch mehrkernige Leucocyten vorhanden sind. Die geimpften Stäbchen liegen deutlich in strahligen Herden und zeigen wieder die typischen Kolben.

Diese Herde findet man in den Tuberkeln überall, teils in grossen LANGHANSschen Riesenzellen, teils von einem Kranze mehrkerniger Leucocyten umgeben.

Der einzige Unterschied, den LUBARSCH zwischen diesen Knötchen und denjenigen findet, welche man bei Impfung mit echten Tuberkelbazillen erhält, ist hierin gelegen, dass bei diesen letzteren die Strahlenbildungen noch nicht so ausgesprochen sind. Ebenfalls wurden Versuche mit Tuberkelbacillen bei intraarterieller Injection angestellt.

Ein tuberkulöser Herd bei einem Versuchstier zeigt Erscheinungen bei Reinjektion mit säurefesten Stäbchen.

Hierbei zeigte sich eine merkwürdige Erscheinung. Als Versuchstier wurde ein Kaninchen genommen, das früher unter die Dura mit Vogeltuberkelbacillen geimpft worden war. Das Tier zeigte nach einigen Tagen eine vorübergehende Lähmung der vorderen Extremitäten, während es nicht im Stande war, den Kopf hoch zu halten, eine Erscheinung, die LUBARSCH nach meiner Meinung nicht genug gewürdigt hat, weil doch hier zum ersten Male festgestellt wurde, dass ein alter tuberkulöser Herd deutliche Erscheinungen bei Injektion mit rein saprophytischen säurefesten Stäbchen zeigte.

12 Tage nach der intraarteriellen Injektion wurde die Niere blossgelegt und fand man hier zahlreiche mikroskopische Knötchen, welche den Bau von typischen Tuberkeln mit epithelioïden und Riesenzellen zeigten. Ebenfalls wurden schöne Strahlenherde mit langen, etwas spitzen Kolben gefunden. Nach 45 Tagen starb das Tier. Bei der Section fand man die andere Niere in gleicher Weise verändert.

In der Leber sind einige graue und gelbe stecknadelkopfgrosse Herde vorhanden. In der Bauchhöhle ausserdem ein erbsengrosser käsiger Herd, in dessen Nähe das Netz mit der Leber verwachsen ist. In den Lungen befinden sich

einige kleine gelbe Knötchen, im Gehirn und zwar an der Stelle, die früher mit Tuberkelbacillen geimpft war, ein erbsengrosser bis in den Ventrikel reichender verkäster Herd. Ausserdem befanden sich zahlreiche kleine Knötchen in der Gehirnrinde. Ueberall wurden mikroskopische Herdchen mit denjenigen Veränderungen gefunden, wie man sie bei Injektion mit echten Tuberkelbacillen antrifft.

Lubarsch erklärt denn auch, dass die Uebereinstimmung des Baues und des Verlaufes mit echten Tuberkeln in allen Stadien verblüffend ist. Dann impfte er sich selbst mit einer frischen Kultur von Timotheebazillen am Arm mit Hilfe von Skarifikationen ein. Im Verlauf von 8 bis 14 Tagen bildeten sich kleine runde Erhabenheiten von fester Konsistenz und rötlicher Farbe. Nach 11 Tagen wurden sie herausgenommen und stellte der Chirurg die Diagnose Leichentuberkel. Mikroskopisch aber stimmte das Bild hiermit nicht überein. Man fand eine diffuse entzündliche Wucherung, die hauptsächlich von den Schweissdrüsen ausging. Säurefeste Stäbchen wurden nur in geringer Anzahl und Strahlenbildungen überhaupt nicht gefunden. Lubarsch schliesst aber die Möglichkeit nicht aus, dass man bei Menschen, in anderer Weise experimentierend, auch zu anderen Resultaten kommen kann.

Was das Verhältniss der Timotheebazillen zu den Tuberkelbacillen angeht, schliesst Lubarsch sich Möller an. Er hat aber nicht feststellen können, dass die Timotheebacillen sich nach einem längeren Aufenthalt im tierischen Organismus mit Bezug auf ihr Wachstum mehr den Tuberkelbacillen nähern. Wohl wachsen sie, nachdem sie einige Zeit im Kaninchenkörper verblieben sind, sehr viel langsamer.

Sie unterscheiden sich aber stets durch ihre intensive Farbstoffbildung.

Tuberkelbacillen und Timotheebacillen gehören nach Lubarsch zu genetisch zusammenhängenden Schimmelarten.

Lubarsch hält Tuberkelbacillen und Timotheebacillen für genetisch zusammenhängende Schimmelarten und nimmt an, dass sie von ein und derselben Stammform abstammen. Auch auf Grund anderer Experimente mit verschiedenen säurefesten Stäbchen kommt Lubarsch zu der Schlussfolgerung, dass alle säurefesten Stäbchen untereinander verwandt sind und dass sie ebenfalls Verwandtschaft zu den Tuberkelbacillen und anderen Trichomyceten besitzen.

In einem Artikel in den „Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte" veröffentlichen Weber und Taute eine Kritik mit anfüllenden eigenen Untersuchungen über die Tuberkulose der Kaltblüter. Nach ziemlich ausführlichen Beschreibungen einiger Fälle von Kaltblüter-Tuberkulose folgt die Beschreibung der morphologischen und kulturellen Eigenschaften dieser Microben. In dem Abschnitt über die pathologischen Wirkungen der Tuberkelbacillen der Kaltblüter findet man eine ziemlich ausgebreitete Litteraturangabe über diesen Gegenstand, dem das Folgende entnommen ist.

In ausgedehntem Masse wurde die pathogene Wirkung der Fischtuberkelbacillen untersucht. Ledoux und Lebard experimentierten mit Fröschen und fanden, dass die Rana temporaria für die Bacillen empfindlicher war als die Rana esculenta, ein Resultat, das von Ferri nicht bestätigt werden konnte. Die Fischtuberkelbacillen verursachten nach Ledoux und Lebard beim Frosche Nekrose, Tuberkelbildung und ein einzelnes Mal Verkäsungen. In schnell verlaufenden Fällen kam es allmählich zu einer Ueberschwemmung

des Organismus mit säurefesten Stäbchen. Ebenfalls wurde der Einfluss der Temperatur festgestellt und wurde gefunden, dass Frösche in einem Brutschrank bei 35° C. durch diese Mikroben nicht angetastet werden. LUBARSCH fand ebenfalls, dass die Fischtuberkelbacillen bei Fröschen Veränderungen verursachen konnten. TERRE ist derselben Meinung. Herzog sah selbst bei subkutaner Impfung ausgebreitete Knötchenbildung und Tuberkulose der Impfstellen.

Tuberkulin aus Fischtuberkelbacillen ist viel weniger wirksam als das Tuberkulin von Koch.

Von RAMOND und RAVAT wurde aus Fischtuberkelbacillen Tuberkulin bereitet, das aber viel weniger wirksam war als das Tuberkulin Koch. $^1/_2$ cbcm. rief bei tuberkulösen Meerschweinchen deutliche Temperaturerhöhungen hervor. 1 cbcm. war aber nicht im Stande, die Tiere zu töten. TERRE fand, dass sehr grosse Dosen ein Sinken der Temperatur verursachten, während bei fortgesetzten Injektionen die tuberkulösen Meerschweinchen schliesslich starben.

Auch bei gesunden Fröschen fand TERRE, dass das Fischtuberkulin im Stande war, in grosser Dosis toxische Erscheinungen zum Vorschein zu rufen, welche die Tiere schliesslich töteten. Eine spezifische Reaktion mit dem Fischtuberkulin konnte bei infizierten Fröschen nicht beobachtet werden.

Aus dem Obigen kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass vorall bei höheren Säugetieren unter dem Einfluss der säurefesten Stäbchen tuberkulöse Veränderungen hervorgerufen werden können.

Auch verschiedene Kaltblüter zeigen Abweichungen von deutlich tuberkulöser Art, welche durch säurefeste, morphologisch Tuberkelbacillen ähnliche Stäbchen verursacht werden, die von den echten Tuberkelbacillen sich durch ihr ausschliessliches Wachstum bei niedriger Temperatur und

durch ihre Virulenz für Meerschweinchen unterscheiden.

Weiter ergibt sich aus den Untersuchungen von MÖLLER, LUBARSCH und Anderen, dass echte Säugetiertuberkelbacillen im Organismus der Kaltblüter ihre Virulenz für Warmblüter verlieren und sie gleichzeitig morphologisch den Kulturen ähnlich werden, wie wir sie von der Tuberkulose der Kaltblüter erhalten.

Eine ganz andere Meinung nun vertreten AUCHÉ und HOBS, SION, HERR, MOREY, WEBER und TAUTE.

Nach AUCHÉ und HOBS verlieren die Tuberkelbacillen selbst nach einem Aufenthalt von 518 Tagen im Körper des Frosches ihre Virulenz für Meerschweinchen nicht. Sowohl durch lebende als auch durch tote Tuberkelbacillen konnten sie bei Fröschen auf Tuberkel gleichende Knötchen erhalten. Impfungen aus diesen Knötchen bei 25 bis 37° C. gaben ein negatives Resultat. Weder echte Tuberkelbacillen, noch Froschtuberkelbacillen konnten auf kulturellen Wegen erhalten werden.

Auch SION fand in Fröschen injizierte menschliche Tuberkelbacillen noch nach 6, beim Gebrauch von Schildkröten als Versuchstieren noch nach $9^1/_2$ Monaten virulent für Meerschweinchen.

Drei Blindschleichen, die HERR mit menschlichen Tuberkelbacillen impfte, zeigten nach 3 bis $3^1/_2$ Monaten keine Mikroorganismen mehr, die auf dem Nährboden von HESSE oder auf Glycerinagar bei 22° C. zur Entwicklung kamen. Die Organe von einer der Blindschleichen, welche Organe selbst keine tuberkulösen Veränderungen zeigten, verursachten noch bei Meerschweinchen Tuberkulose.

In umfangreicher Weise experimentierte MOREY durch Impfungen von Tuberkelbacillen bei 31 Fischen und 10 Fröschen.

Die Fische gingen alle zu Grunde. Die am frühesten gestorbenen zeigten ein blutiges Exsudat in der Bauchhöhle, die später gestorbenen einen membranösen Belag auf den Organen, der je länger je fester wurde und zu ausgebreiteten Verwachsungen der Organe untereinander und mit der Wand der Bauchhöhle Veranlassung gab. An der Oberfläche und im Parenchyn der Organe wurden kleine Knötchen gefunden, die mikroskopisch das Aussehen von Tuberkeln zeigten und worin Tuberkelbacillen festgestellt werden konnten. Bei Ueberimpfung von Fisch auf Fisch wurde die Pathogenität stets geringer, um nach der dritten Passage ganz aufzuhören. Meerschweinchen, geimpft mit Gewebeteilchen von Tieren von der 1. und 2. Passage gingen an Tuberkulose zu Grunde, Meerschweinchen, geimpft mit Gewebeteilchen von der 3. Passage blieben konstant am Leben. Kolonien von säurefesten Stäbchen, die bei niedriger Temperatur wuchsen, konnten nicht erhalten werden.

Morey konstatierte: „Eine Umzüchtung von menschlichen Tuberkelbacillen im Organismus der Kaltblüter findet nicht statt, sie bleiben längere Zeit in voll virulentem Zustande vorhanden, um danach langsam ganz zu verschwinden."

Nach Weber und Taute gelingt die Umzüchtung von Tuberkelbacillen in unschuldige säurefeste Stäbchen nicht.

Taute und Weber kommen zu den folgenden Schlussfolgerungen:

Es gelingt nicht, Säugetiertuberkelbacillen im Körper von Kaltblütern umzuzüchten und diese in saprophytische, bei niedriger Temperatur wachsende säurefeste Stäbchen zu verändern, welche ihre Pathogenität für Warmblüter, speziell für Meerschweinchen, verloren haben.

Zu dieser Schlussfolgerung wurden sie in erster Linie

durch die Tatsache gebracht, dass es bisher nicht gelang, einen solchen mitigierten, bei niedriger Temperatur wachsenden Stamm wieder in seine ursprüngliche Form, also in einen bei Körpertemperatur wachsenden und für Meerschweinchen pathogenen Stamm überzuführen.

Isolierung von säurefesten Stäbchen aus der Leber eines noch nicht behandelten Frosches.

Zweitens stützten sie ihre Meinung auf die Tatsache, dass es möglich ist, säurefeste Stäbchen aus dem Körper des Frosches zu züchten, der früher nicht mit Tuberkelbacillen injiziert wurde. Sie wandten dabei die Methode an, die ursprünglich von Spengler angegeben wurde, und die darauf beruht, dass die säurefesten Stäbchen im allgemeinen gegenüber Formalin mehr Widerstand besitzen als dies mit den begleitenden Mikroorganismen der Fall ist. Die Leber des zu untersuchenden Frosches wurde in einem sterilen Mörser feingerieben und mit Kochsalzlösung verdünnt. Darauf wurde von dieser Emulsion soviel in ein Glasschälchen gebracht, dass der Boden mit einer dünnen Lage bedeckt war. Ueber die Schale wurde ein Stück Filtrierpapier gelegt und hierauf 5 Tropfen Formalin getröpfelt. Eine Einwirkung des Formalins während 30—40 Minuten ist genügend, die meisten begleitenden Bakterien abzutöten. Einige Kokken, Streptotricheen und die mit einer Schleimkapsel versehenen Keime blieben aber am Leben. Diese standen aber einer Entwicklung weiter nicht im Wege. Eine längere Einwirkung des Formalins hatte aber auch eine schädliche Einwirkung auf die säurefesten Stäbchen zur Folge. Als Nährboden war Rinderserum mit 2 % Glycerin am besten.

Da die säurefesten Stäbchen sonst auf Glycerinagar sehr gut wachsen, nehmen Weber und Taute an, dass das den

Bacillen anklebende Formalin leichter durch das Serum als durch den Agar gebunden wird.

Die Versuche von Morey bei Fischen und Fröschen mit Tuberkelbacillen von Warmblütern wurden von Weber und Taute bei Fröschen wiederholt. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass Tuberkelbacillen von Warmblütern, in den Froschkörper gebracht, monatelang ihre Virulenz für Meerschweinchen behalten und zwar gleichgültig, ob hierfür bovine oder Vogeltuberkelbacillen verwandt werden. Eine Perlsuchtkultur war nach einem Verbleib von 7½ Monaten im Froschkörper noch im Stande, in 4 Monaten eine allgemeine Tuberbulose zu erzeugen. Impfversuche bei Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen der vierten Froschpassage vielen negativ aus, was hierdurch erklärt werden kann, dass das Impfmaterial keine der eingebrachten Tuberkelbacillen mehr enthielt. Weiter konnten Weber und Taute aus dem Organismus säurefeste Stäbchen züchten, welche mit den säurefesten Stäbchen übereinkamen, wie sie auch im Organismus von nicht injizierten Fröschen angetroffen werden. Ihre Untersuchungen führten zu dem folgenden Schluss:

Wenn man den Körper eines Kaltblüters mit Tuberkelbacillen von Warmblütern impft, dann behalten diese Tuberkelbacillen im Organismus der Kaltblüter längere Zeit ihre Virulenz, um schliesslich zu Grunde zu gehen.

Eine Vermehrung dieser Mikroben findet nicht statt.

Der Körper von Kaltblütern enthält regelmässig säurefeste Stäbchen.

Findet man bei Verimpfung von Organgeweben dieser Tiere später doch Kulturen, die mit den sogenannten Tuberkelbacillen der Kaltblüter Uebereinstimmung zeigen, dann sind diese von praeëxsistierenden, vorhanden gewesenen säurefesten Stäbchen abkömmlich, wie diese regelmässig im Körper

von Kaltblütern, speziell beim Frosch, gefunden werden.

Niemand, der das Vorhergehende aufmerksam gelesen hat, wird die Auffassung haben können, dass das Problem der Verwandtschaft zwischen den Erregern der Tuberkelbacillen der Kaltblüter und den säurefesten Stäbchen einerseits und den Microben der Tuberkulose der Warmblüter andererseits gelöst ist oder auch nur der Lösung näher gekommen ist. Man kann auf Grund des oben Angeführten nicht einmal mit Sicherheit sagen, ob es gelingt, eine sogenannte kaltblütige Modifikation der Tuberkelbacillen der Warmblüter zu erhalten.

Modifizierte Tuberkelbacillen als Vaccin.

Dieses Problem ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil in der letzten Zeit Vaccins gegen Tuberkulose und, wie es scheint, mit Erfolg gebraucht werden, welche nicht anders als Kulturen von Tuberkelbacillen sind, die durch Passage durch den Körper von Kaltblütern die Eigenschaft des Bacillus der sogenannten Pseudotuberkulose der Kaltblüter angenomen haben. In der Berliner Tierärztlichen Wochenschrift vom Jahre 1905 berichtete Klimmer über Untersuchungen aus dem Hygienischen Institut der tierärztlichen Hochschule in Dresden. Klimmer glaubt, eine Methode der Immunisierung gegen Tuberkulose gefunden zu haben, die sowohl für die zu impfenden Tiere als auch für diejenigen, die die Impfung ausführen müssen, vollkommen ungefährlich ist. Er gebrauchte zu diesem Zweck Impfstoffe, von denen der eine durch vollkommen avirulente Tuberkelbacillen gebildet wird, d. h. Tuberkelbacillen, die bei Säugetieren keine Tuberkulose mehr erzeugen, und zweitens abgeschwächte Kulturen. Die vollkommen avirulenten Tuberkelbacillen wurden dadurch erhalten, dass man eine Kultur

menschlicher Tuberkelbacillen mehrere Male durch Salamander schickte. Die ursprünglich pathogenen Mikroorganismen hatten dadurch ihre Virulenz für Meerschweinchen und Kaninchen verloren. Kaninchen wurden mit solchen avirulenten Kulturen immunisiert und blieben bei subkutaner, intraperitionaler, selbst bei intraoculärer Impfung mit virulentem Material gesund. Die Kontrolltiere dahingegen gingen an allgemeiner Tuberkulose zu Grunde. Es gelang, durch vorhergehende Injektion mit avirulenten Tuberkelbacillen Kaninchen gegen einen stark virulenten Stamm von Rindertuberkelbacillen zu immunisieren. Wie man weiss, ist gerade das Kaninchen ganz besonders für bovine Tuberkelbacillen empfänglich.

In dieser Weise immunisierte Rinder zeigten bei subkutaner und intravenöser Impfung mit geschwächten Bacillen weder lokale noch allgemeine Veränderungen. Die Versuche wurden im grossen Masstabe angestellt. Die immunisierten Rinder wurden einer natürlichen Infektion ausgesetzt und zeigten nach einiger Zeit bei Einspritzung von Tuberkulin nicht die geringste Reaktion, während 33—36 $^0/_0$ der Kontrollrinder reagierten.

Für die Immunisierung mit geschwächten Tuberkelbacillen verwandte Klimmer Kulturen von menschlichen Tuberkelbacillen, die bis auf 52 bis 53^0 C. erhitzt waren. Mit einer solchen Emulsion wurden auf einem Landgute 60 Rinder geimpft, ohne dass es zu schädlichen Folgen kam. Sowohl subkutane als auch intravenöse Injektion führte zum Ziel.

In den letzten drei Jahren wurden durch Klimmer mehr als 400 Kälber in obiger Weise immunisiert, ohne dass schädliche Folgen beobachtet wurden. Jedes Jahr wurden

Die Resultate der Klimmer'schen Impfungen.

die Kälber tuberkulinisiert. Von den in oben beschriebener Weise mit mitigierten menschlichen Tuberkelbacillen geimpften Kälbern hatte bisher kein einziges Tier reagîert. 33 bis 40 % nicht geimpfter Tiere, die unter denselben Verhältnissen gezüchtet wurden, zeigten tuberkulöse Veränderungen. Bei der Sektion von 10 immunisierten Kälbern wurde keine einzige tuberkulöse Abweichung festgestellt. Von 6 immunisierten Kälbern wurden 2 subkutan und 2 intravenös mit dem mitigierten Impfstoffe eingespritzt. 110 Tage nach der Impfung reagierten die Tiere noch nicht auf 5 mgr. sehr virulenter Rindertuberkelbacillen. Die nicht immunisierten Kontrolltiere gingen innerhalb 4 bis 5 Wochen an Tuberkulose zu Grunde.

Wenn sich aus den obigen Untersuchungen ergiebt, dass die Anwendung des KLIMMER'schen Imfpstoffes grossen Einfluss auf die Entwicklung des Viehbestandes haben kann, dann ergiebt sich auch die Richtigkeit der obigen Behauptung, dass es von Wert ist, zu wissen, ob es gelingt, einen Tuberkelbacillenstamm, herrührend von einem Warmblüter, durch Passage durch einen Kaltblüter in eine avirulente, bei niedriger Temperatur wachsende Kultur umzuzüchten. Denn wenn dieses nicht der Fall ist und die Untersuchungen von MOREY, WEBER und TAUTE richtig sind, und wenn weiter von Untersuchern wie MÖLLER, LUBARSCH und anderen Versuchsfehler gemacht sind, wobei sie präexistente säurefeste Stäbchen für mitigierte Tuberkelbacillen gehalten haben, dann haben wir im KLIMMER'schen Impfstoff nichts anders vor uns, als eine Kultur von säurefesten Saprophyten aus dem Körper des Salamanders. Es wurde bereits gesagt, dass der Schwerpunkt der Frage in der Tatsache liegt, ob es

wirklich gelingt, die Kulturen von bei niedriger Temperatur wachsenden mitigierten Tuberkelbacillen wieder in Tuberkelbacillenkulturen umzuzüchten, die ihr altes Wachstum bei Körpertemperatur wieder erworben und ihre pathogene Eigenschaften für Versuchstiere, in casu für Meerschweinchen, wiederum zurückerhalten haben. Um diese Tatsache zu untersuchen, habe ich zwei Kulturen verwandt, von denen die eine von mir aus dem Körper eines Frosches isoliert wurde, nachdem diesem einige Monate vorher eine grosse Dosis virulenter humaner Tuberkelbacillen eingespritzt worden war. Die andere war eine sogenannte KLIMMER'sche Kultur, die mir in freundlicher Weise vom Direktor des Reichsseruminstitutes in Rotterdam zur Verfügung gestellt wurde. Beide Kulturen waren für Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde avirulent. In erster Linie wurde festgestellt, wie sich das Versuchstier von diesen injizierten Mikroorganismen befreit.

Zu diesem Zweck wurde wie folgt gearbeitet:

Bei einem Hund und bei einem Pferd wurden kleine Hautsäckchen gemacht und hierin Kulturmaterial in Substanz eingebracht. In Kontrollsäckchen wurde ausserdem bei demselben Tiere und in derselben Weise eine ungefähr gleiche Menge Material von einer sehr virulenten Kultur eingebracht. Stets erhielt man dasselbe Resultat.

Die mitigierten Tuberkelbacillen wurden ohne Ausnahme von Phagocyten aufgenommen und vollständig vernichtet. Die Kontrollkulturen wurden nicht phagocytiert, wohl zeigten aber hier die Leucocyten Zeichen der Degeneration. Sie nehmen die Anilinfarbstoffe weniger leicht auf. Wie später auseindergesetzt ist, sezernieren virulente

Tuberkelbacillen ein Toxin, das neben anderen Eigenschaften einen negativ chemotaktischen Einfluss auf Phagocyten ausübt.

Auf die Frage, in welcher Weise man eine mitigierte Kultur von Tuberkelbacillen wieder in ihren früheren Zustand zurückbringen kann, muss die Antwort lauten:

1. Man muss die Kultur wieder an höhere Temperatur gewöhnen.

2. Man muss die Kultur wieder virulent für Warmblüter machen.

Das Wachsen bei höherer Temperatur der mitigierten Bacillen ist mir nicht dadurch gelungen, dass bei jeder Impfung die Wachstumstemperatur etwas erhöht wurde. Wohl bin ich auf dem Wege über das Versuchstier zu einem positiven Resultat gekommen.

Ein Amnionsäckchen, das mit Agar, Glycerinserum zu gleichen Teilen und Material der mitigierten Kulturen gefüllt war, wurde in die Bauchhöhle eines Kaninchens oder eines Meerschweinchens gebracht. Diese Säckchen stellt man sich in folgender Weise her: Über die Öffnung eines Röhrchens mit glattem runden Rand wird ein steriles Amnionhäutchen gelegt und dieses mit einem zweiten Röhrchen in das erstere eingestülpt, worauf es mit einem Faden um das erstere Röhrchen befestigt wird. Man dreht dann das Röhrchen um, stellt einen Trichter hinein, füllt das Säckchen und bindet es oberhalb des Flüssigkeitsniveaus ab. Darauf wird es abgeschnitten und in die Bauchhöhle gebracht.

Für Einzelheiten verweise ich auf Van Calcar, „Dialyse. Eiweisschemie und Immunität" S. 19.

Eine Anzahl Versuche haben mich gelehrt, dass die beste

Zeit der Impfung aus solchen Säckchen nach 8 bis 10 Wochen ist. Die erhaltene Kultur wächst bei der Körpertemperatur der Warmblüter und hat ungefähr das Aussehen einer Arloing-Courmontschen Kultur, ist aber etwas weniger feucht.

Bei der weiteren Untersuchung ergiebt sich, dass auch diese Kultur im Organismus noch leicht phagocytiert wird und keine experimentelle Tuberkulose erzeugen kann.

Die Versuchsanordnung ergab sich nun im besonderen wie folgt.

Zuerst wurde festgestellt, dass auch bei diesen Kulturen die Phagocytose aufgehoben wird, wenn man sie in die oben beschriebenen Hautsäckchen mit dem erwähnten Toxin bringt.

Zweitens wurde ein junger Hund an zwei aufeinanderfolgenden Tagen intravenös mit 25 cbcm. Tuberkulotoxin eingespritzt. Am zweiten Tage wurde eine Emulsion einer kräftig entwickelten mitigierten Kultur, welche 8 Wochen lang in der Peritonalhöhle eines Kaninchens verbracht hatte, intravenös injiziert und jetzt jeden Tag die Injektion des Tuberkulotoxins wiederholt.

Langsam beginnt das Tier abzumagern und stirbt nach 88 Tagen. Bei der Obduktion wurde Tuberkulose der Lungen und der periotonealen Drüsen gefunden. Mit der Hylusdrüse wurden 4 Meerschweinchen geimpft, welche alle an Tuberkulose zu Grunde gingen. Der sehr virulente Stamm, welcher auf Später beschrieben ist, stammt von einem dieser Meerschweinchen. (Protokoll B).

Schliesslich sei noch bemerkt, dass das Zentrifugat von 300 cbcm. Tuberkulotoxin nicht im Stande war, Meerschweinchen tuberkulös zu machen.

Aus dieser Untersuchung erhellt also, dass es ohne jeden Zweifel möglich ist, einem mitigierten Tuberkelbacillenstamm seine alten Eigenschaften und zwar sein Wachstum bei der Körpertemperatur der Warmblüter und seine pathogenen Eigenschaften für diese Warmblüter zurückzugeben.

II. DIE TUBERKULOSEIMMUNITÄT.

---

1. Die Bedeutung der Toxin- und Endotoxinfrage.

Mit Bezug auf die Immunitätslehre muss man mit der Biologie jedes Mikroorganismus an sich Rechnung halten.

Bereits in der Einleitung ist mit genügenden Gründen angegeben, dass die antitoxische Immunität niemals die ganze Immunitätslehre beherrschen kann, dass ein Spezialisieren auf dem Gebiete der Immunitätslehre durchaus nicht angängig ist und dass jeder Organismus mit Bezug auf die Immunität für sich selbst untersucht und beurteilt werden muss.

Der Mechanismus der Immunität bei Tetanus.

Wenn man bei einem empfänglichen Versuchstiere eine ganz geringe Menge virulenten Tetanusmateriales, z.B. eine kleine Anzahl Sporen, welche an einem Splitter sitzen, unter die Haut bringt, dann geht das Tier nach einiger Zeit an typischem Tetanus zu Grunde. Von einer starken Vermehrung der Microben im infizierten Organismus ist keine Rede. Selbst findet man ab und zu die Microben nicht oder nur in äusserst geringer Anzahl an der alten Impfstelle zurück. Von hieraus haben sie ihre sezernierten Gifte in den Körper geschickt und ihn durch diese Gifte auf rein toxischem Wege getötet. Die Toxine werden auch in künstlichen Nährböden abgeschieden.

Wenn man dafür gesorgt hätte, das infizierte Tier vorab oder zu gleicher Zeit mit dem infizierenden Material eine bestimmte Menge Serum eines Tieres, das mit einer nicht tödlichen Dosis Toxin behandelt worden war, einzuspritzen, dann würde das Tier keinen Tetanus erworben haben.

Die Antitoxine des Serums sind im stande, das Toxin zu neutralisieren, das durch die Tetanusbazillen während einer kürzeren oder längeren Zeit abgeschieden wird. Die antitoxische Immunität beherrscht die Biologie des Tetanusbazillus.

Mehr oder weniger ist dieses auch bei den Diphtheriebazillen der Fall.

Weiter haben wir auch gesehen, dass es bei anderen Microben nicht gelingt, Toxine mit Sicherheit nachzuweisen, obwohl, wie bei dem Diplokokkus pneumoniae, wenn auch öfter auf indirektem Wege, die Abscheidung eines Toxins im lebenden Organismus angenommen werden muss.

Die folgen der Nichtannahme eines sezernierten Tuberkulotoxins durch die Tuberkelbazillen.

Die Tuberkelbazillen nun gehören zu denjenigen Microben, bei denen man bisher mit Sicherheit noch kein sezerniertes Toxin festgestellt hat, und diese Tatsache drückt so schwer auf das Problem der Immunität bei der Tuberkulose, dass eine Reihe Untersucher die Existenz eines echten Tuberkulotoxins ganz leugnet. Wolff-Eisner sagt auf Seite 304 seiner „Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität“:

„Die tuberkulöse Infektion ist auf den Körper des Infizierten so lange ohne jeden Einfluss, bis die Lysinbildung eingetreten ist. Bis zu diesem Zeitpunkt sind die Tuberkelbazillen nichts anders als Fremdkörper, die bei ihrer Kleinheit keinerlei Einfluss ausüben, da eine von ihnen ausgehende Giftwirkung ausgeschlossen ist. Eine klinische Diagnose dieses allerfrühesten Initialstadiums ist absolut

ausgeschlossen, da in diesem Stadium — eben in Folge des Fehlens der Lysine — jede Reaktion auf subkutane Tuberkulininjektion, ebenso auf Anstellung der Kutan- und Konjunctivalreaktion ausbleibt."

Der Endotoxinbegriff.

Dass einige Microben in den künstlichen Nährböden ihr Toxin so schlecht sezernieren, hat, wie schon erwähnt, den so viel Verwirrung bringenden Begriff Endotoxin entstehen lassen.

Wer die Literatur des antitoxischen Problems gründlich studiert hat, erhält den Eindruck, dass wir unter Endotoxine nichts anderes zu verstehen haben, als die gewöhnlichen echten Toxine, die aber in künstlichen Nährböden nicht oder nur in sehr ungenügender Weise sezerniert werden.

Die Notwendigkeit abgeschiedene Toxine in inflzierten tierischen Organismen anzunehmen.

Wo wir nun ausserdem auch Infektionskrankheiten kennen, — auch hiervon gaben wir in der Einleitung ein Beispiel an — bei denen der Organismus während einiger Zeit durch Stoffe vergiftet wird, die von lebenden Microorganismen stammen, wo wir weiter sahen, dass die Stoffwechselprodukte für die klinischen Erscheinungen des Krankheitsbildes nicht verantwortlich gemacht werden konnten, wo wir ausserdem sahen, dass noch lytisch noch autolytisch ein Zerfall der Krankheitserreger in dem Masse stattfand, dass dadurch das Krankheitsbild genügend erklärt werden konnte, da müssen wir bei solchen Infektionen annehmen, dass ein Microorganismus, der in künstlichen Nährböden nicht geneigt ist, seine Gifte abzusondern, dies im tierischen Körper unter bestimmten Umständen wohl tun kann.

Als man im Gegensatz zum Tetanus, bei dem allein das abgeschiedene Toxin das Krankheitsbild verursachte, bei

anderen mikrobiellen Erkrankungen sah, dass Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte der Mikroorganismen, in welcher Weise auch, eine Rolle bei diesen Infektionskrankheiten spielten, musste der Toxinbegriff geändert werden.

Unter einem Toxin doch verstand man ein freies, durch die Microben abgeschiedenes Gift, das für die Entstehung des Krankheitsbildes, verursacht durch virulente Mikroorganismen, verantwortlich gestellt werden musste.

Die Annahme und der Nachweis von Toxin im engeren Sinn.

Wenn man weiss, dass die Zerfallsprodukte eines bestimmten Microben zur Erklärung einer Reihe von Erscheinungen einer bestimmten Infektionskrankheit in genügender Weise herangezogen werden können, dann wird es doch zweckmässig sein, auch noch nach Toxinen im engeren Sinne zu suchen. Darunter verstehe ich frei im inficierten tierischen Organismus durch pathogene Microben abgeschiedene Gifte, die durch spezifische Antikörper gekennzeichnet sind, und die, wenn auch nicht für alle, wenigstens für einen Teil der Krankheitserscheinungen verantwortlich gestellt werden müssen.

Bevor wir auf Grund von Untersuchungen an anderen Microben bei den Tuberkelbazillen nach solchen Giften forschen, ist es notwendig, erst in kurzen Zügen den heutigen Standpunkt der Lehre von den Endotoxinen auseinanderzusetzen. Dieses Thema wurde auf dem Congress der freien Vereinigung für Mikrobiologie im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin im Juni 1908 besprochen. Dort sprachen PFEIFFER, KRAUS, KOLLE und HELLER über dieses Thema.

Wenn wir annehmen, dass der einzige Unterschied zwischen Toxin und Endotoxin darin gelegen ist, dass das erstere

leicht und das letztere schwer abgeschieden wird, dann bleiben für beide Körper dieselben Haupt-eigenschaften bestehen.

Wir haben also sowohl im Toxin als auch im Endotoxin Stoffe vor uns, die beide in ihrer chemischen Zusammensetzung noch vollkommen unbekannt sind, die beide einen grossen Grad von Labilität besitzen, beide durch ein sie neutralisierendes Antitoxin charakterisiert sind, und die beide nur bei maximalen Lebensäusserungen der pathogenen Mikroorganismen abgeschieden werden.

Verwirrungen auf dem Endotoxingebiete.

Wenn wir an diesem Begriff festhalten, dass avirulente Mikroorganismen in dem einen Falle kein Toxin abscheiden, im anderen Falle kein Endotoxin in ihrem milieu intérieur enthalten, dann wird es uns deutlich, welch eine Verwirrung gegenwärtig auf dem Endotoxingebiete herrscht.

In der Hauptsache hat dies auf dem Berliner Congress Pfeiffer ausgesprochen.

1. Eine Reihe Forscher verwirren einfach Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen mit Endotoxin.

2. Autolytisch entstandene Zerfallsprodukte, das sind in der Regel Abfallstoffe der Involutionsformen der Microben, welche also a priori avirulent sind, werden von einer Anzahl Forscher für Endotoxine gehalten.

3. Man sieht andere im Organismus durch irgend einen zerstörenden Einfluss freigewordene Baustoffe des Organismus für Endotoxine an.

Bedingungen für den Nachweis von Endotoxin.

Alle unter 1 bis 3 genannten Produkte können auf den tierischen Organismus als schwere Gifte wirken, den typischen Charakter der Toxine besitzen sie aber nicht.

Diese Toxine und also auch die Endotoxine werden nur

von Mikroben abgeschieden, welche maximale Lebensäusserungen besitzen, und auch nur bei diesen Microben wird man mit Erfolg nach diesen Stoffen suchen können. Wenn wir also unter einem Endotoxin ein Toxin verstehen, dass ausserhalb des tierischen Körpers nicht, aber in Corpore wohl sezerniert wird, dann wird man auch nach diesem Toxine am besten bei virulenten Microben in dem Augenblick suchen, wo sie einen infizierten Organismus zu Grunde richten.

Bevor wir die Frage besprechen, ob in der Tat der Tuberkelbazillus innerhalb des tierischen Körpers echte Toxine abscheidet, wollen wir erst unsere Untersuchung auf einen Mikroorganismus ausdehnen, der für diese Untersuchung geeigneter ist als der so schwierig zu untersuchende Tuberkelbazillus.

Wenn man trachtet, einen Mikroorganismus, der in der Regel ausserhalb des tierischen Körpers seine Gifte nicht absondert, zu untersuchen, und wenn man annimmt, dass dieser Mikroorganismus dies wohl in corpore tut, dann wird man auch denselben am besten ausserhalb des infizierten Körpers zur freien Secretion seiner Toxine zwingen können, wenn man ihn aus dem Körper heraus auf einem Nährboden züchtet, der so viel wie möglich mit dem infizierten Organismus übereinkommt.

Das Pneumotoxin ist leichter zu untersuchen als Tuberkulotoxin. Bei der

Als Ausgangspunkt wählen wir den Diplokokkus pneumoniae. Dieser verursacht bei Kaninchen eine typische Septichaemie. Wenn man das Herzblut eines an Sputumseptichaemie gestorbenen Kaninchens in das Gefässystem eines gesunden Kaninchens impft, dann geht dieses in der

Bereitung lässt man sich von demselben Gedanken leiten.

Regel innerhalb 24 bis 48 Stunden an Septichaemie zu Grunde.

Bereits nach einer Stunde sind im Blute mikroskopisch Pneumokokken nachzuweisen. Erreicht die Anzahl der Pneumokokken eine gewisse Höhe, so dass sie leicht in jedem Gesichtsfeld gesehen werden können, dann wird das Kaninchen durch eine in die Carotis eingebrachte Kanüle, an der sich ein steriler Schlauch befindet, verblutet und dieses Blut zur Hälfte in einem Kolben aufgefangen, in dem sich 300 ccm. sterile physiologische Kochsalzlösung befinden; die andere Hälfte in einem zweiten Kolben, in dem 300 ccm. sterilisiertes, destilliertes Wasser vorhanden sind. Man sorgt dafür, dass die Flüssigkeit in beiden Kolben eine Temperatur von 39° C. besitzt. Wenn der Diplokokkus pneumoniae bei einem Kaninchen Septichaemie verursacht hat, und wenn man den Kokkus dann in vitro in demselben septichaemischen Blute weiter wachsen lässt, dann tritt keine Polymorphie ein. Die Kolben werden in den Brutschrank gebracht und dort lässt man die Mikroorganismen zur Entwicklung kommen. Wie bereits früher beschrieben, zeigt der Diplokokkus pneumoniae sehr die Erscheinung der Polymorphie. Bereits bei der ersten Ueberimpfung aus dem tierischen Organismus auf künstliche Nährböden verschwinden die Kapseln und die charakteristische Lanzettform. Ganz etwas anderes sieht man aber bei unserer Versuchsanordnung. Die Kapseln bleiben vollkommen bestehen, eine Polymorphie tritt nicht ein. An dem sterilen Filtrat dieser Kultur kann man das Folgende beobachten.

Bei Kaninchen in geringer Menge injiziert, verursacht es ziemlich bald eine Temperaturerniedrigung, die kurze

Zeit darauf einer Temperaturerhöhung Platz macht. Wiederholte Injektionen grösserer Dosen richten das Tier toxisch zu Grunde, wobei es zu einer parenchymatösen Degeneration der Organe kommt.

Von grosser Bedeutung ist es, dass man die Tiere nicht allein gegen die giftige Wirkung dieses Filtrates, sondern auch gegen die virulenten Kokkenkulturen selbst immunisieren kann. Es ist uns also in dieser Weise gelungen, einen Mikroorganismus zur Sekretion eines Stoffes zu zwingen, der in mannigfacher Hinsicht den Toxincharakter trägt.

1. Der Stoff ist im stande, ein empfängliches Versuchstier durch Vergiftung zu töten.

2. Die Giftigkeit des Stoffes geht durch eine Erhitzung während einer Stunde auf 60° C. verloren.

3. Er giebt im tierischen Organismus Veranlassung zum Auftreten eines Antitoxins. Ausserdem haben wir hier ein Beispiel einer antitoxischen Immunität vor uns, wobei man mit einem antitoxisch-wirkenden Serum die Tiere weniger empfindlich für die Microben selbst machen kann.

Verwendung der Erfahrungen mit Pneumotoxin auf ein Tuberkulotoxin.

Wenn wir das bisher Festgestellte auf die Tuberkelbazillen übertragen wollen, dann müssen wir in erster Linie daran denken, dass das Erhalten eines Tuberkulotoxines in einer dem Pneumotoxin analogen Weise mit grossen Schwierigkeiten verbunden ist.

Erstens befinden sich die Tuberkelbazillen nicht oder nur selten im Blute, sondern in den verschiedenen Geweben des tuberkulösen Tieres.

Zweitens wissen wir, dass die Tuberkelbazillen in den flüssigen Nährböden nur an der Oberfläche wachsen.

Drittens ist uns bekannt, dass es sehr schwer gelingt,

Gewebeteile, wenn man diese auch durch den einen oder anderen Kniff treibend zu halten weisz, auswachsen zu lassen zu Tuberkelbazillenkulturen.

Deshalb ist es besser, die Tuberkelbazillenkulturen auf festen Nährböden zur Entwicklung zu bringen. Auch auf diesen Nährböden kann Toxin sezerniert werden, und dieses Toxin kann, wie Versuche mit Diphtherietoxin auf fester Gelatine gezeigt haben, leicht in das Substrat des Nährbodens diffundieren. Wenn man dann nachher den Nährboden, in kleine Scheiben verteilt, in physiologisches Salz legt, diffundiert das Toxin in die Salzlösung, und man erhält es in ziemlich reinem Zustand. Mit einer in dieser Weise diffundierten Toxinlösung kann man dann versuchen Antitoxine zu erhalten.

Diese Arbeitsweise hat noch einen zweiten Vorteil. Wenn wir die Toxinsekretion in den flüssigen Nährböden vor sich gehen lassen, die mit dem Blute des infizierten Tieres geimpft wurden, so spritzen wir bei der Antitoxinbereitung auszer dem Toxin auch das Blut ein und können in dieser Weise bei dem zur Immunisierung benutzten Tiere eine Serie Erscheinungen veranlassen, die wir schon bei dem Kapitel über Anaphylaxie oder Serumüberempfindlichkeit kennen gelernt haben.

Vor der ausführlichen Behandlung des Tuberkulotoxins und dessen Antitoxins bei „der Immunisierung gegen die Tuberkulose" werden wir erst die übrigen Immunitätsreaktionen bei der Tuberkulose besprechen.

2. Praecipitation und Agglutination.

Allgemeines über Agglutination und Präcipitation.

Nachdem Charrin und Roger bereits beobachtet hatten, dass der Bazillus des blauen Eiters im Serum der immunisierten Versuchstiere während des Wachstums die Neigung zeigt, sich in Häufchen zusammenzulegen, nachdem Metschnikoff dieselbe Erscheinung für die Erreger der Lungenentzündung festgestellt hatte, wurde das Phänomen der Agglutination, der Zusammenklebung der Microben als allgemeine Immunitätsreaktion von Gruber und Durham entdeckt.

Bei einer Reihe von Infektionskrankheiten hat diese Reaktion gute Dienste geleistet, bei der Tuberkulose hat sie aber noch keine allgemeine praktische Verwendung finden können.

Das Wesen der Agglutination und Präcipitation.

Es sei kurz angedeutet, worauf die Reaktion beruht. Bereits früher habe ich ausführlich das Wesen der Agglutination besprochen und dabei festgestellt, dass ein Organismus, in den ein fremder Proteinstoff eingebracht wird, langsam lernt, diese Proteine zu zerlegen und zwar in analoger Weise, wie dies im Traktus intestinalis geschieht.

Jeder Proteinstoff besteht in der Hauptsache aus zwei gut charakterisierten Eiweissstoffen, Albumin und Globulin.

Sobald nun der Organismus gelernt hat, einen Proteinstoff abzubauen, sobald also in seinem milieu intérieur ein fremdartiger Stoff entstanden ist, macht er aus den eingebrachten Proteinstoffen mehr oder weniger sauer reagierende Produkte frei, und diese bewirken wiederum, dass das Globulin, dessen Löslichkeit von der alkalischen Koncentration abhängig ist, als Präcipitat niedergeschlagen wird. Hierauf beruht das Wesen der Präcipitationsreaktion. Wenn

man in einen lebenden Organismus tote oder lebende Microben einbringt, dann wird der lebende Organismus die Proteinstoffe, welche die Microben aufbauen, zu zerlegen lernen. Bringt man nun später das Serum dieses Organismus zu einer Kultur der früher injizierten Mikroorganismen, dann werden die Proteinstoffe dieser Mikroorganismen, besonders die Proteinstoffe, die die Mikroorganismen enthalten, zerlegt. Ein Präcipitat entsteht, und die Mikroorganismen, welche als feste Partikelchen vorhanden sind, kleben aneinander.

Die Agglutination beruht auf einem Präzipitationsprozess.

Diese Zusammenklebung ist eine secundäre Erscheinung. Die Präzipitation bildet also das Wesen der Agglutination. Wenn ein Individuum von Typhusbazillen überfallen wird, dann lernt es, die aufbauenden Eiweissstoffe der Typhusbazillen zu zerlegen. Sein Serum lässt in einer Kultur von Typhusbazillen ein Präzipitat entstehen, und dieses Präcipitat ist seinerseits wieder die Ursache, dass die Typhusbazillen zusammenkleben, dass die Agglutination zu stande kommt. Eine Wechselwirkung zwischen den Baustoffen der Typhusbazillen und dem lebenden Organismus war also nötig, um ein fermentartiges Reaktions-product zu erhalten, das wir Präzipitin resp. Agglutinin nennen.

Beim Typhus hat die Agglutinationsreaktion eine klinische Bedeutung bei der Tuberkulose nicht.

Da nun in der Praxis die Typhusbazillen nur mit dem Organismus bestimmter Individuen in Wechselwirkung treten, die in der Regel die klinischen Erscheinungen der Krankheit zeigen, und auch in der Regel diese allein im stande sind, Typhusbazillen zu agglutinieren, während das Serum gesunder Individuen dies durchweg nicht oder wenigstens in viel geringerem Grade tut, hat die Agglutinationsreaktion bei Typhus zweifellos eine praktische Bedeutung.

Ganz anders ist es bei der Tuberkulose. Die Untersuchungen einer Reihe von Pathologen-Anatomen, vor allem in besonders grossem Masstabe von Nägeli verrichtet, haben ans Licht gebracht, dass beim Erreichen einer gewissen Lebensgrenze der Körper jedes, auch augenscheinlich gesunden Individuums Veränderungen tuberkulöser Art enthält. In dem einen Organismus ist die Wechselwirkung mit den infizierenden Mikroorganismen eine sehr intensive gewesen, während in einem andern dies auf ein Minimum beschränkt gewesen ist. Auf biologischem Wege hat später Franz bei der Oesterreichischen Armee mittels der Tuberkulinreaktion festgestellt, dass bei klinisch vollkommen gesunden Individuen bei 68 °/₀ die Tuberkulinreaktion eine positive war. Später sind von Berend Tuberkulininjektionen bei sehr jungen Kindern vorgenommen worden, welche stets ein negatives Resultat ergaben.

Klinische Gründe für die geringere Brauchbarkeit der Agglutination bei Tuberkulose.

Jedes Individuum ist also während seines Lebens einer Infektion mit Tuberkelbazillen ausgesetzt, und in einem gewissen Lebensalter können praktisch bei jedem Individuum tuberkulöse Veränderungen von grösserer oder kleinerer Intensität nachgewiesen werden.

Wie die Wechselwirkung zwischen dem infizierenden Agens und dem infizierten Organismus gewesen ist, wird in weitaus den meisten Fällen nicht festzustellen sein. In dem einen Falle wird sie stattgefunden haben und wird ein fermentartiger Antikörper gegen das Tuberkeloprotein gebildet worden sein, im anderen Falle kann es vorkommen, dass die Microben in einem abgekapselten Herd liegen geblieben sind, um so mit dem Organismus in Wechselwirkung zu treten. Klinisch braucht kein einziges Zeichen krankhafter Veränderungen vorhanden zu sein, und doch wird ein Individuum im

stande sein, einen Tuberkelbazillenstamm zu agglutinieren, während das Blutserum eines andern Individuums diese Reaktion nicht auslösen kann. Aus rein klinischen Gründen kann man bereits annehmen, dass die Agglutination bei Tuberkulose entweder nicht, oder nur mit sehr grosser Vorsicht verwandt werden darf. Die Bedeutung, welche sie beim Typhus erhalten hat, wird sie besonders aus praktischen Gründen bei der Tuberkulose niemals erwerben.

Auch wegen besonderer Eigenschaften der Kultur kann die Agglutination bei Tuberkulose weniger gut verwendet werden.

Wenn man die gefärbten mikroskopischen Präparate der Tuberkelbazillen betrachtet, dann fällt es auf, dass die Tuberkelbazillen bereits von Natur aus die Neigung haben, sich in Häufchen zusammenzulegen, dass sie also die Erscheinung der Pseudoagglutination zeigen. Die erste Bedingung für die Verlässlichkeit der Agglutination bei Tuberkulose ist daher, dass diese Erscheinung bei den verwandten Kulturen aufgehoben wird.

Man muss sogenannte homogene Kulturen von Tuberkelbazillen zur Verfügung haben.

Homogene Kulturen von Tuberkelbazillen.

Nachdem es Ferran bereits gelungen war, zum Teil die Erscheinung der Pseudo-Agglutination aufzuheben, hat eigentlich als erster Arloing eine homogene Kultur von Tuberkelbazillen gezüchtet. Er brachte Tuberkelbazillen auf Kartoffelscheibchen zur Entwicklung, die mit ihrem unteren Ende in eine 6 °/₀ wässerige Lösung von Glycerin eingetaucht waren. Das Aussehen einer grösseren Anzahl dieser Kulturen war nicht dasselbe. Nach einer genügenden Zeit zeigten einige Kulturen nicht mehr das bröckelige, warzenförmige Aussehen, sondern zeigten ein glänzendes, fettiges Häutchen. Sehr leicht gelingt es, diese Kulturen in einem Mörser mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer homo-

genen Emulsion fein zu reiben. Werden diese Kulturen wieder auf Kartoffel übergeimpft, dann tritt die Erscheinung der Homogenität je länger je häufiger auf, und manchmal gelang es Arloing, von diesen Kulturen Bouillonkulturen zu erhalten, welche die Neigung, homogen zu wachsen, deutlich zeigten. Ebenfalls erhielt man homogene Kulturen, wenn man als Impfmaterial das Abgespülte von feuchten Kartoffelkulturen verwendete. Dies erreichte man leicht dadurch, dass man die Glycerinlösung ab und zu über die Kultur laufen liess. Doch muss bei den Bouillonkulturen dafür gesorgt werden, sie wiederholt zu schütteln, da die Tuberkelbazillen sonst ihre Homogenität verlieren und wieder die Erscheinung der Pseudoagglutination zurückerhalten.

Einige Methoden zur Herstellung von homogenen Tuberkelbazillenkulturen.

Bevor ich zu der Beschreibung der Resultate, die verschiedene Untersucher mit den Kulturen von Arloing erhalten haben, übergehe, möchte ich erst unsere eigenen Methoden der Bereitung von homogenen Tuberkelbazillen beschreiben.

Die besten Resultate habe ich erhalten, wenn ich von Kulturen ausging, die auf Kartoffeln oder Glycerinagar gewachsen waren, und die von einer geringen Menge sterilen Serums, am besten Hundeserums, bespült wurden.

Wenn man Kulturen, welche längere Zeit auf Glycerinagar, auf der sich eine kleine Schicht Hundeserum befindet, gewachsen sind, wiederholt überimpft, dann sieht man, dass bei verschiedenen Kulturen der unterste Teil, also der Teil, welcher am meisten mit dem flüssigen Serum in Berührung kommt, sich zu einem feuchten, glänzenden Belag entwickelt. Wenn man nun die Kulturen häufiger mit dem Serum bespült, dann kann man feststellen, dass sich in diesem Serum eine

homogene Emulsion von Bazillen befindet. Je vorsichtiger das Bespülen geschieht, je häufiger man es wiederholt, um so besser ist das Resultat.

Da dies nun, besonders wenn man mehrere Kulturen homogen wachsen lassen will, mit grossem Zeitverlust verbunden ist, werden auf unserm Laboratorium die homogenen Kulturen in folgender Weise hergestellt.

Schaukelapparat für die Bereitung von homogenen Kulturen.

Wie aus nebenstehender Abbildung (Fig. 2) sich ergibt, werden die Kulturen auf einer dünnen Metallplatte befestigt. Diese Metallplatte befindet sich auf einer Achse, welche mittelst einer excentrischen Scheibe, die wieder durch ein Uhr werk bewegt wird, eine auf und abgehenden Bewegung machen kann.

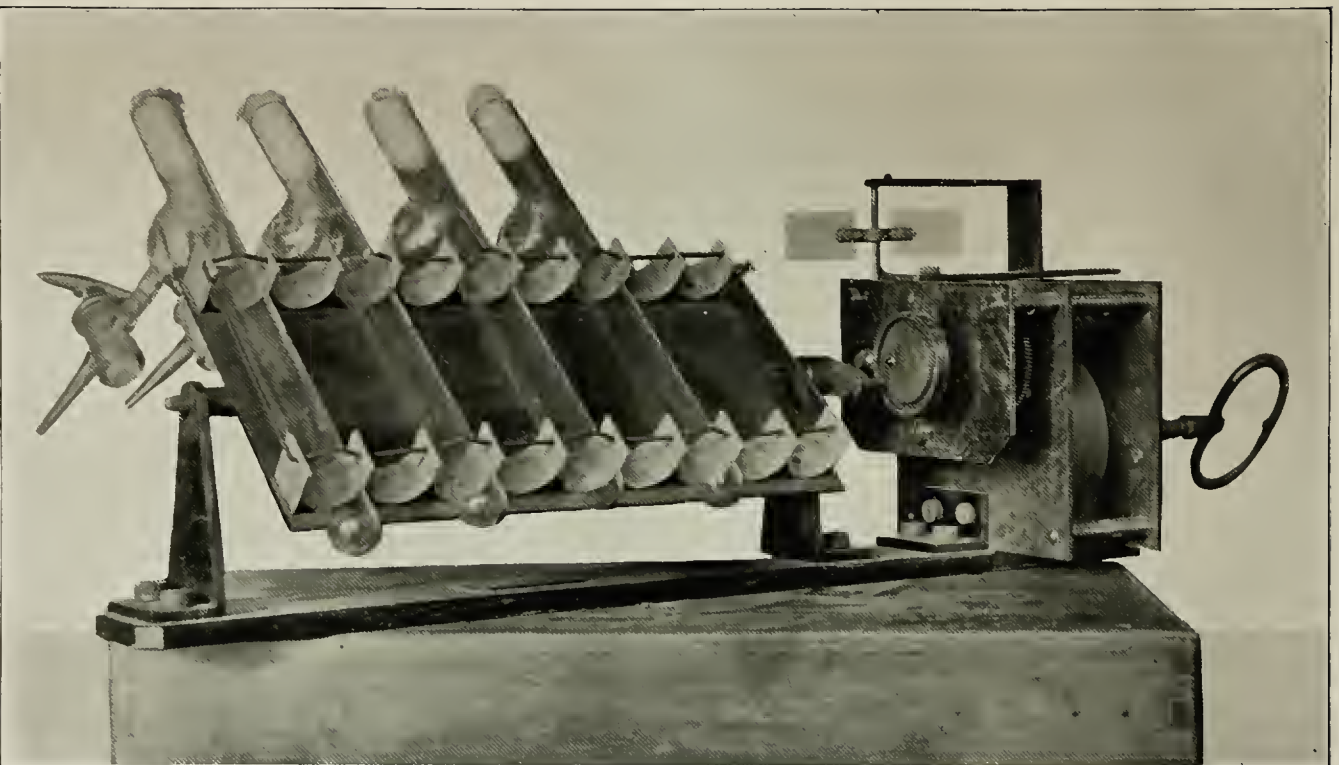
Bei jeder abwärtsführenden Bewegung der Platte wird das Kulturmaterial mit der sich unten im Röhrchen befindlichen Flüssigkeit bespült und bei jeder aufwärtsgehenden Bewegung sammelt sich das Spülwasser mit den losgelösten Tuberkelbazillen im Reservoir des Kulturröhrchens an.

So gelingt es in kurzer Zeit und ohne viel Mühe, wenn man nur über einige Apparate verfügt, verschiedene Kulturen zum homogenen Wachstum zu bringen.

Säurefeste Stäbchen aus dem Körper der Kaltblüter haben das Aussehen von homogenen Kulturen.

Bereits früher haben wir bemerkt, dass auch Kulturen von säurefesten Stäbchen ans dem Körper der Kaltblüter das Aussehen von homogenen Kulturen annehmen können, dass ebenfalls gewisse Tuberkelbazillen von Warmblütern im Organismus der Kaltblüter so modifiziert sind, dass sie ausschliesslich bei niedriger Temperatur wachsen und gleichzeitig das Aussehen homogener Kulturen annehmen.

Wenn auch die säurefesten Stäbchen aus Kaltblütern das Aussehen von homogenen Kulturen annehmen, so ist dies



Schaukelapparat für die Anfertigung homogener Kulturen.

Säurefeste Stäbchen von Gras u. s. w. wachsen nicht homogen.

in der Regel nicht mit den säurefesten Stäbchen der Fall, welche von Gras, Wasserlinsen, Moos und verschiedenen Wasserpflanzen herstammen. Diese zeigen in der Regel ein trockenes Aussehen. Doch gelingt es, in obiger Weise, auch von verschiedenen dieser Kulturen homogen wachsende Organismen zu erhalten.

Im allgemeinen ist das homogene Wachstum der säurefesten Saprophyten verhälltnismässig nicht so stark wie bei den Tuberkelbazillen der Warmblüter.

Keine Uebereinstimmung der Resultate verschiedener Untersucher über die Agglutination bei Tuberkulose.

Bei Durchsicht der Litteratur über die Resultate der Agglutination bei Tuberkulose stossen wir auf eine merkwürdige Erscheinung. Alle Untersucher haben, so weit ich weiss, ohne Ausnahme, mit Kulturen gearbeitet, die sie von Arloing erhalten hatten und die also von der ursprünglichen homogenen Arloing'schen Kultur abstammten. Arloing selbst erhielt mit seiner Kultur positive Resultate. Deutsche Untersucher, welche zahlreiche Reaktionen ausführten, erhielten mit einzelnen Ausnahmen andere Ergebnisse. Sie kamen zu dem schliesslichen Resultate, dass die Reaktion keinen practischen Wert habe. Die Mehrzahl der französischen Untersucher hingegen kam ungefähr zu denselben Resultaten wie Arloing. Sie fanden also, dass auch bei der Diagnose der Tuberkulose die Agglutinationsreaktion zu verwenden sei.

Arloing begann seine Untersuchungen bei Tieren und fand die agglutinierende Kraft des normalen Serums in umgekehrtem Verhältnisse zu der Prädisposition für Tuberkulose der Tierarten, von denen das Serum abstammte.

Er fand, dass das Serum von Kaninchen und Meerschweinchen — nach ihm sehr empfindlich für eine Infek-

Der Agglutinationswert eines Serums ist nach Arloing parallel der Empfindlichkeit der Tierarten.

tion mit Tuberkelbazillen — nicht agglutiniert, während hingegen das Serum von Ziegen, Eseln und Pferden, welche nach Arloing weniger empfänglich für eine Infektion mit Tuberkelbazillen sind, wohl im stande ist, seine homogenen Kulturen zu agglutinieren. Besser noch wirkt das Serum dieser Tiere, wenn vorher eine Tuberkulinisierung stattgefunden hat.

Sofort muss hier bemerkt werden, dass, während Arloing die Kaninchen zu den für Tuberkulose empfänglichen Tieren rechnet, die Pferde aber zu den für Tuberkulose so gut wie unempfänglichen Tieren, dies nicht mit unseren Beobachtungen übereinstimmt. Das Kaninchen doch besitzt von Natur aus wenigstens gegenüber humanen Tuberkelbazillen — die Kultur von Arloing besteht aus solchen Bazillen — eine ziemlich grosse Resistenz. Das Pferd, wenn auch klinisch wenige Fälle von Tuberkulose, besonders im Vergleich mit den Rindern vorkommen, erweist sich bei einer künstlichen Infektion mit Tuberkelbazillen äusserst empfänglich.

Arloing stellte seine Versuche auch bei Menschen an und fand zwischen der positiven Reaktion bei Patienten, die tuberkulose-verdächtig waren, und klinisch gesunden Individuen einen grossen Unterschied. Von der ersten Gruppe war die positiv reagierende Anzahl viel grösser als von der letzteren. Später wurden diese Untersuchungen von Arloing zusammen mit Courmont wiederholt. Hierbei wurde wiederum die Aufmerksamkeit auf Tatsachen von praktischem Wert gelegt.

Sie fanden bei ihren Untersuchungen, dass der Glyceringehalt der Bouillon von Einfluss auf die Agglutination ist

Der Glyceringehalt der Bouillon ist von Einfluss auf das positive Resultat der Agglutination.

und dass dieses ebenfalls mit der Erhitzung der Bouillon der Fall ist. Ein höherer Glyceringehalt lässt die Reaktion stärker ausfallen, zu lang erhitzte Bouillon macht sie dahingegen schwächer. Wie bereits gesagt, wurden die Untersuchungen von Arloing und Courmont schon bald von Anderen nachgeprüft.

Nachdem in der von Leiden'schen Klinik von Bendix dieselben, eigentlich noch bessere, Resultate erhalten worden waren als diejenigen von Arloing und Courmont, fand er doch, dass, während das Serum einiger gesunder Individuen nicht oder nur in sehr starker Konzentration positiv wirkte, das Serum von 36 Tuberkulösen in 34 Fällen positive Resultate ergab. Wurde der schärfste Angriff auf diese Reaktion von Beck und Rabinowitsch geführt. Obwohl es ihnen gelang, selbst eine homogene Kultur zu erhalten, wurde doch mit der Kultur aus dem Laboratorium von Arloing experimentiert.

Ergebnisse, welche nicht mit denjenigen von Arloing und Courmont übereinstimmen.

Eigenbewegung, wie diese von Arloing seiner Kultur zugeschrieben wurde, konnte von ihnen nicht gefunden werden, ebensowenig kamen die Resultate, die sie mit dem Serum von Tuberkulösen erhielten, mit denen von Arloing und Courmont überein. In vielen Fällen wurde die Reaktion bei ausgesprochener Tuberkulose negativ gefunden, während sie zu wiederholten Malen bei klinisch vollkommen gesunden Individuen positiv ausfiel.

Auch ihre Beobachtungen bei Versuchstieren führten zu anderen Resultaten. Tuberkulöse Meerschweinchen reagierten das eine Mal wohl, das andere Mal nicht. Selbst fanden sie positive Resultate bei Meerschweinchen, bei denen die Sektion keine Spur von Tuberkulose aufwies.

Wohl zeigten die Meerschweinchen eine positive Agglutina-

tion, wenn sie mit der Arloing'schen Kultur geimpft worden waren. Bei Kaninchen fiel die Reaktion negativ aus. Sie wurde aber positiv, wenn die Tiere eine Zeit lang mit der Arloing'schen Kultur infiziert wurden.

Bei einem Kalb, das vollkommen frei von Tuberkulose war und dessen Serum einen Agglutinationswert von 1 : 5 besass, stieg dieser Wert, als das Tier mit menschlichen Tuberkelbazillen geimpft wurde. Eine Uebereinstimmung zwischen der Agglutination und der Empfänglichkeit der verwandten Tierarten, wie sie von Arloing und Courmont angenommen wurde, konnte nicht festgestellt werden. Arloing und Courmont aber führten die abweichenden Resultate von Beck und Rabinowitsch auf die mangelhafte Technik zurück. Bei einer neuen Reihe von Untersuchungen an 150 geschlachteten Rindern ergab sich, dass das Serum von gesunden jungen Kälbern nicht reagierte. Bei gesunden Rindern war der Agglutinationswert ein sehr niedriger, bei kranken Rindern war die Agglutination dahingegen in allen Fällen mit einer Ausnahme positiv. Auch diese Untersuchungen wurden von Beck und Rabinowitsch kontrolliert, und beide kamen wieder zu anderen Resultaten. Lubowsky, Dieudonné, Neisser und andere kamen ungefähr zu denselben Ergebnissen, wie andere deutsche Forscher. Auch Fränkel arbeitete während längerer Zeit mit einer Kultur, die er von Arloing erhalten hatte. Die Homogenität ist nach ihm nicht von der Menge des anwesenden Glycerins abhängig. Auch noch in anderer Hinsicht unterscheiden sich seine Ergebnisse von denen von Arloing und Courmont. Während diese ihre Kulturen so gut wie avirulent nennen, sah Fränkel nach einer Injektion, allerdings mit einer grossen Menge,

nach einigen Tagen den Tod eintreten. Auch auf Grund der klinischen Untersuchung kam er zu der Schlussfolgerung, dass die Reaktion praktisch nicht brauchbar ist.

Fränkel findet die Reaktion für klinische Zwecke nicht geeignet.

Bei der möglichst genauen Verwendung der Technik von ARLOING und COURMONT kam er zu dem Schluss, dass bei einer grossen Anzahl von Fällen klinischer Tuberkulose die Reaktion ein negatives Resultat ergab.

MÖLLER, EISENBERG und KELLER kamen im grossen und ganzen zu denselben Ergebnissen. Ohne alle französische Untersuchungen in dieser Richtung zu besprechen, muss doch noch einmal hervorgehoben werden, dass diese im allgemeinen dieselben Resultate ergaben, wie sie von ARLOING und COURMONT erhalten wurden.

FROMENT, HAWTHORN, MARCHETTI und STEFANELLI fanden die Reaktion zuverlässig. Die letzteren machen den Vorbehalt, dass sie nach 6 Stunden festgestellt werden muss; wartet man länger, dann wird sie unzuverlässig.

DIXON kam zu demselben Resultate, wie BEHREND und FRANZ mit ihrer Tuberkulinreaktion. Stets gab das Serum von Kindern eine sehr schwache oder negative Agglutination, das Serum von Erwachsenen eine stärkere. Bevor wir versuchen, eine Erklärung für den Unterschied der Resultate der französischen und deutschen Untersucher zu finden, wollen wir die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen mitteilen.

Zuerst wurde festgestellt, ob das Serum gesunder Individuen unter den verschiedensten Verhältnissen im stande war, eine ARLOING'sche Kultur, die aus dem Laboratorium von KRÂL in Prag bezogen wurde, zu agglutinieren.

Zweitens wurde untersucht, ob das Serum von Tuberku-

lösen verschiedenster Art im stande war, in der Kultur eine Agglutination hervorzurufen. Hierbei wurden Resultate erhalten, die zur Hauptsache mit den deutschen Untersuchungen übereinstimmen. Es konnte daraus die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Agglutination, wenn sie auch in einzelnen Fällen von klinischer Tuberkulose deutlich positiv war, in der Weise, wie Arloing und Courmont sie angegeben hatten und mit der Kultur, welche von ihnen herstammte, noch nicht zu einer zuverlässigen Verwendung in der Klinik geeignet ist.

Auch bei Versuchstieren waren die Ergebnisse sehr wechselnd. Dann war das Serum eines tuberkulösen Tieres im stande, die Kultur deutlich zu agglutinieren, ein anderes Mal wieder tat ein nicht nachweisbar mit Tuberkelbazillen infizierter Organismus dasselbe. Gesunde Tiere gaben oft ein deutlich positives Resultat. Tiere in den verschiedensten Stadien der Erkrankung reagierten einmal positiv und dann wieder negativ. Bereits im Anfang unserer Besprechungen über die Agglutination haben wir festgestellt, dass es sich bei derselben um ein fermentartiges Reaktionsprodukt im tierischen Organismus handelt. Da nun der tierische Organismus bei der künstlichen Immunisierung und auch bei natürlicher Infektion in der Regel mit grosser Sicherheit im stande ist, einen fermentartigen Antikörper gegen das infizierende Material zu bilden, ist es doch einigermassen auffallend, dass der tierische Organismus — und gerade bei einer Krankheit, die bei so vielen klinischen Symptomen eine Neigung zur Heilung hat, wie dies bei der Tuberkulose der Fall ist — uns mit Bezug auf die Bildung von Antikörpern gegen Tuberkelbazillen im Stich lassen

sollte, und es erhebt sich die Frage, ob wohl bei den verschiedenen Untersuchungen über die Agglutination für das fermentartige Reaktionsprodukt, das Agglutinin, das richtige Substrat gewählt worden ist; mit andern Worten, ob man bei der Untersuchung nach dem Vorhandensein eines bestimmten Agglutinins wohl stets das Agglutinin durch das richtige Substrat nachzuweisen versuchte und zwar durch ein Substrat, welches das Agglutinin als Reaktionsprodukt entstehen lässt, oder mit vollkommen gleichwertigen Substraten.

Eine Agglutination bei Tuberkulose ist wohl nachweisbar, wenn man für die Reaktion die eingespritzte Kultur verwendet.

Bei der kritischen Betrachtung der Literatur über die Agglutination stösst man auf die merkwürdige Tatsache, dass immer wieder ein tierischer Organismus im stande war, ein Agglutinin für Tuberkelbazillen zu bilden, ein Agglutinin, das deutlich nachgewiesen werden konnte, wenn man für die Agglutination nur dasselbe Substrat gebrauchte und zwar die eingespritzten Arloing-Courmont'schen Bazillen. Wird ein Organismus mit diesen Bazillen infiziert, dann ist er in der Regel nach einiger Zeit mit Sicherheit im stande, die Mikroorganismen von Arloing und Courmont in genügender Stärke zu agglutinieren.

Da Fermentreaktionen so äusserst empfindlich sind, und wo sonst die als Reaktionsprodukt entstandenen Fermente mit Bezug auf die Zusammenstellung des Substrates, das zersetzt werden muss, so wählerisch sind, wo, um mit Fischer zu reden, der Schlüssel, das ist das Ferment, vollkommen auf das Schloss, das ist das Substrat, worauf das Ferment einwirken soll, passen muss, da lag es vor der Hand, um in erster Linie festzustellen, ob im tierischen Organismus auf künstlichem oder auf natürlichem Wege, also bei einer

Die Fermente, welche als Reaktionsprodukte entstanden sind, sind mit Bezug auf das zu zersetzende Substrat sehr wählerisch.

Erkrankung, Stoffe gegenüber dem Substrat gebildet werden, das mit absoluter Sicherheit die Krankheit verursacht hat, das ist also gegenüber dem eigenen infizierenden Stamm.

Mitteilungen grosser Protokolle über eine solche Untersuchung haben keinen Zweck. Die Untersuchung ist einfach genug, um ohne Protokoll verstanden zu werden, daher sind nur Methode und Resultat hier angegeben.

Von verschiedenen Individuen wurden aus tuberkulösem Gewebe Tuberkelbazillenstämme gezüchtet. Die verschiedenen in dieser Weise erhaltenen Tuberkelbazillenstämme wurden in oben beschriebener Weise homogen gemacht und, soweit dieses gelang, für die weitere Untersuchung verwandt. Mit den homogen gemachten Stämmen wurden Kaninchen immunisiert.

Die Untersuchung wurde nun weiter mit dem Serum der Patienten verrichtet, von denen der Tuberkelbazillenstamm abkömmlich war und mit dem Serum der Versuchstiere, welche man mit diesen Mikroorganismen geimpft hatte. Die Resultate dieser Untersuchungen können in folgenden Schlusssätzen zusammengefasst werden.

Die Resultate eigener Untersuchungen über Agglutination bei Tuberkulose.

In erster Linie gelang es, nachzuweisen, dass jedes Individuum, das mit Tuberkelbazillen infiziert ist, mehr oder weniger in seinem Serum Agglutinin gegenüber dem eigenen infizierenden Stamm enthält, dass weiter das Agglutinin in der Regel in grösserer Menge im Serum bei günstig verlaufenden Fällen vorhanden ist.

Zweitens wurde festgestellt, dass im Serum der Versuchstiere stets Agglutinin gegenüber dem für die Infektion verwandten Stamm nachgewiesen werden konnte. Auch hier trat wieder dieselbe Erscheinung hervor, dass der Aggluti-

nationswert des Serums desto grösser war, je besser das Versuchstier den Immunisationsprozess ertrug.

Drittens wurde festgestellt, dass der Agglutinationswert eines bestimmten Serums gegenüber einem anderen Stamm als dem eigenen fast immer viel kleiner, in einigen Fällen gleich, doch niemals grösser war, als gegenüber dem eigenen Stamm.

Denn es konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass ein Serum, welches seinen eigenen Stamm in genügender Stärke agglutinierte, nicht im stande war, die Erscheinung der Agglutination bei einem heterogenen Stamm hervorzurufen.

Die Ausführung der Agglutination mit einem polyvalenten Substrat.

Wenn wir daran festhalten, dass es sich bei der Agglutination um eine Fermentreaktion handelt, bei der das Präzipitin resp. das Agglutinin in einem geeigneten Substrat sauer reagierende Produkte entstehen lässt, welche das Globulin der Proteinstoffe ausfällen und wobei zu gleicher Zeit alle vorhandenen Mikroorganismen zusammenkleben, dann lag es vor der Hand, dass wir die Agglutination der Einfachheit halber in der folgenden Weise aus führten.

Ich werde mich bemühen, bei der Beschreibung dieser Reaktion so genau wie möglich zu sein, weil technische Fehler hier zu Verwirrung Veranlassung geben können. Bei den verschiedenen Reaktionen wurde stets mit humanen Stämmen experimentiert. Diese humanen Stämme besitzen verschiedene charakteristischen Eigenschaften.

Eine dieser Eigenschaften ist, dass sie in der Regel am besten auf einem schwach sauren Nährboden wachsen und dass sie bei fortgesetztem Wachstum den Nährboden sauer machen.

Einfluss der durch humane Tuberkelbazillen in den Nährböden abgeschiedenen Säuren.

Wenn wir nun daran festhalten, dass das Globulin der Proteinstoffe nur durch die absolute Menge Akalien in Lösung bleibt, dass das ausfallende Globulin die Erscheinung der Agglutination hervorruft, dann ist est selbstverständlich, dass wir mit den Säuren, welche die humanen Tuberkelbazillen in ihren Nährböden entstehen lassen, Rechnung halten müssen.

Das Substrat, auf welches wir das Agglutinin einwirken lassen, wird in der folgenden Weise bereitet.

Sechs Kulturen von Tuberkelbazillen verschiedenen Ursprunges, also von verschiedenen infizierten Individuen abkömmlich, werden zentrifugiert und einige Male zur Entfernung der gebildeten Säure mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Auf die homogene Suspension lässt man dann hintereinander die Sera von jedem der Individuen einwirken, die die gebrauchten Stämme geliefert haben.

War das Serum eines Individuums im stande, an seinem eigenen Stamme eine deutliche Agglutination hervorzurufen, dann agglutinierte auch die ganze Emulsion, was auch in Verband mit unseren theoretischen Auffassungen über die Agglutination zu erwarten war.

Es zerlegte nur seinen eigenen Stamm, aber durch die sauer reagierenden Endprodukte präcipitierte im Milieu das Globulin und nahm dieses Globulin alle vorhandenen Mikroorganismen in agglutinierten Häufchen mit sich. Von grossem Wert ist die folgende Beobachtung. Es gelang einige Tuberkelbazillenstämme zu isolieren, wobei die Infektion mit grosser Wahrscheinlichkeit von derselben Quelle ausgegangen war. In einer Familie litt die Mutter und eines der Kinder an Lungentuberkulose, ein anderes Kind an

Tuberkulose der serösen Häute. Der klinische Verlauf war bei allen drei Patienten protrahiert. In den beiden Fällen von Lungentuberkulose gelang es, einen Stamm zu isolieren, der in der beschriebenen Weise homogen gemacht werden konnte. Alle drei Patienten agglutinierten den Stamm aber in derselben Stärke.

Der chemische Bau der verschiedenen Stämme von Tuberkelbazillen ist nicht immer genau derselbe.

Welchen Schluss darf man nun aus den obigen Untersuchungen ziehen?

In erster Linie diesen, dass das Substrat, welches das Agglutinin als fermentartiges Reaktionsprodukt entstehen lässt, in den meisten Fällen von Tuberkulose nicht dasselbe ist, mit anderen Worten, dass die Baustoffe, die die verschiedenen Stämme von Tuberkelbazillen aufbauen, nicht in jeder Hinsicht dieselben sind. Wo das Ferment in seinem Substrat so wählerisch ist, da dürfen wir annehmen, dass die Zusammensetzung der Proteinstoffe, die den Körper der verschiedenen Typhusbazillen aufbauen, in Verband mit dem positiven Ausfallen der Reaktion gegenüber verschiedenen Stämmen ungefähr dieselbe ist, dass dies aber mit den verschiedenen Tuberkelbazillen nicht der Fall ist.

Verband zwischen Tuberkelbazillen und verschiedenen säurefesten Saprophyten.

Bereits bei der Uebersicht über die Morphologie und die Verwandtschaft der Tuberkelbazillen und der in der Natur verbreiteten säurefesten Stäbchen haben wir darauf hingewiesen, dass verschiedene Tatsachen daraufhin deuteten, dass zwischen diesen Organismen ein Verband irgend welcher Art besteht.

Wo es, wie oben angegeben, ab und zu gelang, auch aus säurefesten Stäbchen homogene Emulsionen zu machen, da ergab es sich von selbst, festzustellen, wie diese säurefesten Stäbchen sich mit Bezug auf die Agglutination verhielten.

Wie zu erwarten war, wurde auch hier wieder eine analoge Erscheinung festgestellt. Es gelang nämlich nachzuweisen, dass ein Versuchstier, welches mit einer bestimmten Menge eines Stammes von säurefesten Stäbchen geimpft worden war, in seinem Serum Stoffe bildet, die den injizierten Stamm agglutinieren.

Weiter konnten wir dieselbe Erscheinung nachweisen, die bereits von GENGOU und mir mit Bezug auf die tuberkulösen Sensibilisatoren gefunden worden ist, dass es nämlich tuberkulöse Sera gibt, die im stande sind, ihren eigenen Stamm zu agglutinieren, ausserdem aber auch die Eigenschaft besitzen, noch andere Stämme von Tuberkelbazillen zu agglutinieren, wobei aber das agglutinierende Vermögen gegenüber verschiedenen anderen Stämmen vollständig negativ ist. Sie ergeben dahingegen wohl positive Resultate gegenüber Stämmen von säurefesten Stäbchen.

Die Uebereinstimmung zwischen der chemischen Konfiguration der aufbauenden Proteïnstoffe der Tuberkelbazillen und der säurefesten Stäbchen.

Hiermit ist eine Tatsache von sehr grosser Bedeutung festgestellt. Die Proteïnstoffe, welche die Tuberkelbazillen aufbauen, sind nicht stets dieselben wie diejenigen, aus welchen andere Tuberkelbazillen bestehen. Aber es kann vorkommen, dass die chemische Konfiguration der Proteïnstoffe, welche die Körper von vollkommen saprophytischen, säurefesten Stäbchen aufbauen, derjenigen eines Tuberkelbazillenstammes näher steht, als dieses mit verschiedenen Tuberkelbazillenstämmen untereinander der Fall ist. Es sei hier noch einmal auf die auffallende Tatsache hingewiesen, dass mit den Kulturen von ARLOING und COURMONT von deutschen Forschern Resultate erhalten wurden, die vollständig von den positiven Resultaten von ARLOING und COURMONT und anderen französischen Untersuchern abwei-

chen. Es geht natürlich nicht an, ohne triftige Gründe eine bestimmte Gruppe von Forschern der Unzuverlässigkeit zu zeihen, und noch weniger, was von Arloing und anderen wiederholt behauptet wurde, dass die Technik der Agglutination und selbst die Herstellung der homogenen Kulturen vom Typus Arloing so schwierig sein sollte, dass sie selbst bei namhaften Bakteriologen zu grossen experimentellen Fehlern Veranlassung gegeben hätte. Hierbei wäre es dann doch noch verwunderlich, dass gerade deutsche und nur selten französische Untersucher die Schlachtopfer dieser experimentellen Fehler geworden wären.

Infolge dieser Betrachtungen erhebt sich meines Erachtens eine andere Frage, deren weitgehende Folgen und deren Gefährlichkeit zu leugnen ich der Letzte sein würde. Die biologische Verwandtschaft nämlich zwischen säurefesten Stäbchen und Tuberkelbazillen ist von Einigen stark in den Vordergrund geschoben, von Anderen beinahe ganz geleugnet worden.

Ueber die mögliche biologische Verwandtschaft zwischen den pathogenen Tuberkelbazillen und den saprophytischen säurefesten Stäbchen.

Ebensogut wie ein Unterschied zwischen der Flora der höher entwickelten Pflanzen in verschiedenen Gegenden besteht, ebensogut wie die Flora von Norddeutschland in vieler Hinsicht von derjenigen Südfrankreich's abweicht, ebensogut kann zwischen der Flora der niederen Trichomyzeten in verschiedenen Landstrichen ein Unterschied bestehen.

Wenn wir nun annehmen, dass zwischen der Flora dieser augenscheinlich unschuldigen Saprophyten und derjenigen der parasitären Tuberkelbazillen eine Verwandtschaft besteht, dann liegt es vor der Hand, um anzunehmen, dass die Tuberkelbazillen, welche Individuen einer bestimmten

Gegend tuberkulös gemacht haben, einander mehr gleichen, als Tuberkelbazillen, welche in weit entfernten Gegenden Tuberkulose erzeugt haben.

Dann wird auch das gebildete Agglutinin auf die Gruppe jener Tuberkelbazillen stärker einwirken, welche in der Umgebung isoliert sind, als auf diejenigen Tuberkelbazillen, welche man in den weit entfernten Gegenden isoliert hat.

Eine merkwürdige Tatsache ist es jedenfalls, dass in meiner unmittelbaren Umgebung ein homogenisierter Stamm von säurefesten Stäbchen häufiger durch das Serum von Tuberkulösen agglutiniert wurde, als dies mit dem Stamm von Arloing und Courmont aus dem Krâl'schen Laboratorium der Fall war. Schliesslich sei hier noch einmal wiederholt, dass das Problem der Agglutination bei Tuberkulose noch nicht ganz gelöst ist und dass vor allem noch keine genügenden Gründe vorhanden sind, um dem Agglutinationswert eines bestimmten Serums grossen Wert zuzuerkennen. In der Literatur findet man dieselbe Meinung ausgesprochen. In verschiedenen grossen Lehrbüchern wird denn auch bis heute die Agglutination bei Tuberkulose entweder sehr stiefmütterlich oder überhaupt nicht behandelt.

Die einzige Möglichkeit, auch bei der Tuberkulose der Agglutination eine praktische Verwendung zu geben, — und diese Möglichkeit ist, wie ich bewiesen zu haben meine nicht so gering — ist folgende.

Man konstruiere ein homogenes, so weit wie möglich polyvalentes Material. Die Aussicht, dass ein Agglutinin (der Schlüssel) hierin einen Proteïnstoff (das Schloss), das durch dasselbe zerlegt werden kann, finden wird, ist hierbei viel grösser, als wenn man von einer monovalenten Kultur ausgeht.

In dieser Weise kann ein Teil des Globulins ausgefällt werden und durch das Zusammenkleben aller Mikroben makroskopisch die Erscheinung der Agglutination hervorgerufen werden.

---

3. Die Bakteriolysine.

Die Bakteriolysine sind in der Literatur noch weitaus stiefmütterlicher behandelt als das Tuberkulotoxin und das Agglutinin. Eine richtige Behandlung der Biologie der Diphtheriebazillen ist nicht mehr möglich ohne dabei dem Toxin ein langes Kapitel zu widmen. Ebenso ist es heutzutage nicht möglich, die Cholera gründlich zu behandeln, ohne das Problem der Bakteriolysine ausführlich zu erörtern. Die Untersuchungen über den Zerfall der pathogenen Mikroorganismen im immunisierten Tierkörper beginnen mit der fundamentalen Entdeckung PFEIFFER's von den Bakteriolysinen der Choleravibrionen.

Pfeiffer's Phänomen. Diese Mikroben, in voll virulentem Zustande in die Bauchhöhle eines immunisierten Meerschweinchen gebracht, verlieren fast momentan ihre Beweglichkeit, büssen ihre Färbbarkeit ein, zerfallen in kleine Körner und werden alsbald zur Lösung gebracht (PFEIFFER's Phänomen).

Ebensowenig wie die Reaktion zwischen Diphtherietoxin und seinem Antitoxin für die Erklärung von dem Wesen der Immunität gegen die übrigen pathogenen Mikroorganismen allgemeine Verwendung gefunden hat, ebensowenig hat

PFEIFFER's Phänomen sich bei allen übrigen Krankheitserregern gezeigt, am wenigsten vielleicht noch bei den Tuberkelbazillen und den säurefesten Stäbchen.

Mittelst einer Methode, die zuerst von GENGOU und BORDET angegeben wurde, hat man jedoch zeigen können, dass auch Tuberkelbazillen im Tierkörper Anlass zu dem Auftreten von den Bakteriolysinen ähnlichen Antikörpern geben. Diese Methode, auf der die ganze heutige biologische Diagnostik der Lues beruht, hat den Namen Komplementbindungsmethode erhalten.

Wesen der Komplementbindungsmethode.

Wenn man bei einem Versuchstiere Zellenmaterial von beliebiger Herkunft einspritzt, so kann das Serum dieses Tieres die Fähigkeit erwerben, das benutzte Material zur Lösung zu bringen. Dieser Lösestoff setzt sich aus einem thermostabilen und einem thermolabilen Teil zusammen. Der erste ist der gebildete Antikörper (Ambozeptor), der zweite ein im Serum sich von vornherein befindlicher Körper (Komplement), der bei 56° zerstört wird. Das Serum eines Tieres, dem Tuberkelbazillen eingespritzt wurden, bringt diese Bazillen nicht zur Lösung. Dass sich dennoch ein Ambozeptor gebildet haben kann, zeigt sich in folgender Weise.

Mikroorganismen, also Tuberkelbazillen binden ihren spezifischen Ambozeptor.

Die Tuberkelbazillen, welche zur Bereitung des Immunserums benutzt wurden, schüttelt man mit dem bis zu 56° erhitzten Serum — dadurch wird wohl das Komplement, jedoch nicht der Ambozeptor zerstört —. Nach einiger Zeit haben diese den Ambozeptor quantitativ an sich genommen. Auf diese Weise haben die Bazillen das Vermögen erhalten, das Komplement aus frischem Serum an sich zu ziehen, also auch aus frischem hämolytischen Serum. Man nimmt also hämolytisches Immunserum, z. B. Serum eines mit

Rinderblut eingespritzten Kaninchens, das also Rinderblut zur Lösung zu bringen vermag, mischt dieses Serum mit den empfindlich gemachten Tuberkelbazillen, das heisst mit Tuberkelbazillen, die in oben genannter Weise den Ambozeptor an sich genommen haben, und versucht nun, ob man mit diesen dem hämolytischen Serum sein Komplement entziehen kann, mit anderen Worten, ob man dieses unwirksam machen kann. Gelingt dies, so ist die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass der gesuchte Ambozeptor an die Bazillen gebunden war und sich also auch im Tuberkuloseimmunserum befand. Nach dieser Methode, für deren Technik ich auf meine frühere Publikation hinweise, gelingt es ungefähr, dasselbe zu zeigen, was wir schon ziemlich ausführlich bei der Agglutination der Tuberkelbazillen beschrieben.

Uebereinstimmung zwischen Agglutininen und Bakteriolysinen der Tuberkelbazillen.

Auch so zeigt sich, dass der tuberkulöse Ambozeptor sich stets gegen den eingespritzten Stamm bildet, dass dieser sich nicht oder nur sehr schwach an einen anderen Stamm bindet, dass er häufig einen säurefesten saprophytischen Stamm vor einem Stamm echter Tuberkelbazillen bevorzugt.

In Bezug auf die Agglutinine und Bakteriolysine gegen Tuberkelbazillen sei noch Folgendes bemerkt:

Unser Darmkanal und ebenso derjenige der meisten Säugetiere wird täglich von Mikroorganismen passiert, die einmal in genügender Zahl im Blute anwesend, die Entstehung von sehr ernsten Krankheitserscheinungen veranlassen würden. Dennoch treten unter normalen Verhältnissen diese Erscheinungen nicht auf. Die Empfindlichkeit erwachsener Tiere für pathogene Mikroben, die sich an der Oberfläche der Schleimhäute aufhalten, ist sehr gering. Absicht-

Junge Tiere können vom Darmkanal aus erkranken.

lich sage ich, erwachsener Tiere, da diese Empfindlichkeit bei jungen Tieren viel grösser ist Schon Römer und von Behring haben vor Jahren darauf hingewiesen, dass es gelingt, Tiere an Milzbrand erkranken zu lassen, wenn man junge Tiere mit dem Futter Milzbrandsporen einverleibt. Wenn so gefährlichem Material, wie Milzbrandorganismen, von den Schleimhäuten des jungen Individuums kein Hindernis entgegen gesetzt wird, und in diesen keine Reaktion veranlasst, so ist es selbstverständlich, dass bei jungen Tieren leicht eine Resorption von säurefesten Saprophyten stattfindet, die diese in der Natur täglich in grosser Menge mit ihrem Futter in sich aufnehmen. Allmählich lernt es der junge Organismus, die aufgenommenen Saprophyten zu zerstören. Reaktionsprodukte, namentlich Agglutinine und Ambozeptoren können sich bilden. Beim älteren Tiere ist die Verteidigung an der Oberfläche der Schleimhäute besser eingerichtet, indem eine zweckmässige Fermentsekretion sich allmählich herausgebildet hat; die Resorption dieses Materiales stellt sich nicht ein, dieses wird zum Teil vernichtet, zum Teil eliminiert. Lässt sich nun diese Anschauung auch in der Natur bestätigen?

Junge Tiere mit grosser Expositionsmöglichkeit für säurefestes Material zeigen wiederholt Agglutinine und Bakteriolysine in ihrem Serum.

Wenn man das Blut junger, noch nicht völlig erwachsener Tiere vergleichsweise untersucht, kann man folgende merkwürdigen Tatsachen konstatieren. Junge Exemplare von Tierarten, die wiederholt von den Intestina aus mit grossen Mengen säurefester Saprophyten infiziert wurden, zeigen öfter in ihrem Serum Agglutinine und Ambozeptoren, nicht nur gegen einen etwaigen säurefesten Saprophytenstamm, sondern auch gegen den einen oder anderen Tuberkelbazillenstamm. Diese Tatsache tritt nicht oder nur sehr schwach bei den Tieren einer Sorte in die Erscheinung, die nicht oder

nur in geringem Maasse der Infektion mit säurefestem Saprophytenmaterial ausgesetzt ist. Bei jungen Kühen, und besonders bei den im Freien lebenden Kaninchen, wird diese Beobachtung wiederholt gemacht, bei jungen Katzen hingegen nie. Während also der ganze Abschnitt über die Morphologie des Tuberkelbazillus eine weitgehende Verwandtschaft zwischen Tuberkelbazillen einerseits und säurefesten Stäbchen andrerseits aufzuweisen hat, findet die Postulation dieser Verwandtschaft eine neue Bestätigung im Kapitel über Agglutinine und Bakteriolysine. So mag denn auch die Frage erörtert werden: können säurefeste Stäbchen unter gewissen Umständen in echte, für Mensch und Tier parasitäre Tuberkelbazillenstämme übergehen. Wenn tatsächlich dieser Uebergang in leidlich kurzer Zeit — vielleicht nach dem Aufenthalt während einiger Jahre im Organismus der Warmblüter — zu stande kommen könnte, so ist dies eines eingehenden Studiums völlig wert und hat für die Kenntnis der Biologie das grösste Interesse. Wenn hingegen der Uebergang nur in phylogenetischem Sinne verliefe und Jahrhunderte zu seiner Entwicklung nötig hätte, so hätte er nur wissenschaftliche, keine praktische Bedeutung.

---

4. Die Rolle der Phagozyten bei der Immunität der Tuberkulose.

In letzterer Zeit ist auf dem Gebiete der Immunität ein glückliches Ereignis eingetreten. Zwei Theorien, die beide versuchten, das Wesen der Immunität zu erklären,

Näherung der Auffassungen Ehrlich's und Metchnikoff's über das Wesen der Immunität.

jedoch sehr weit aus einander gingen, sind allmählich näher zu einander gerückt. Die eine hatte hauptsächlich in Deutschland ihre Vertreter, wo man den verschiedenen Körperflüssigkeiten eine grosse Bedeutung für die Immunität einräumte und die Bildung der Stoffe, die für die natürliche wie für die erworbene Immunität von grossem Interesse sind, den sogenannten festen Organzellen zuschrieb. Mit gleicher Ausdauer hielt sich die französische Schule an die Ueberzeugung Metchnikoff's, dass es nur die Leukozyten seien und nichts anderes, denen die Pflicht in vollstem Umfang zufiele, den Organismus vor den verschiedenen Infektionskrankheiten zu schützen. Besass ein gewisser Organismus natürliche Immunität, die Leukozyten mussten die Ursache sein. Bildete sich unter dem Einfluss einer durchgemachten Infektionskrankheit oder nach dem Impfen mit einem bestimmten Vaccin eine aktive, erworbene Immunität, wieder waren es die Leukozyten, welche diese aktive Form der Immunität verursachten. Sogar die Körper im Organismus, die veranlassten, dass die Gifte der in den Organismus gedrungenen Mikroben neutralisiert wurden, oder dass innerhalb des Tierkörpers Organismen extrazellulär zu Grunde gingen, waren Abkömmlinge der Leukozyten und durch deren Zerfall in Freiheit gestellt. Als aber die neueren Ergebnisse zeigten, dass, wie dies der Fall bei den Tuberkelbazillen ist, lytische Antikörper im Ueberfluss anwesend sein können, ohne im stande zu sein, mit Hülfe des Komplements die Mikroben zur Lösung zu bringen, als man dann bald einsah, dass die bakteriolytischen Eigenschaften des Serums, wenn auch in Fülle anwesend, lange nicht immer den Grad der Immunität des Organismus angaben,

wurden die Ansichten geändert. Besonders die Humoralpathologen versuchten ihre Theorie in Einklang zu bringen mit der zellulären Auffassüng der Immunität, von METCHNIKOFF vertreten. Nach METCHNIKOFF gelangen Mikroorganismen im unempfindlichen Körper deshalb nicht zur Entwicklung, weil sie sofort von den Phagozyten, die hauptsächlich von den mehrkernigen weissen Blutkörperchen gebildet werden, mittelst Pseudopodien aufgenommen und von intrazellulären Fermenten zerstört werden.

Die Phagozytentheorie beruht auf dem Wesen der Immunität bei einzelligen Lebewesen.

Die Theorie METCHNIKOFF's beruht im grossen und ganzen auf dem Wesen der natürlichen Immunität bei den Einzelligen. Er fand eine starke Uebereinstimmung zwischen der Art, in welcher die einzelligen Organismen ihre Nahrung zu sich nehmen und derjenigen, in welcher die Phagozyten einen in den Körper gedrungenen Organismus zerstören. Dazu nimmt er an, dass die erworbene Immunität in nichts anderem ihre Ursache finde, als in einer stärkeren qualitativen und quantitativen Entwicklung der phagozytären Elemente. Als es immer klarer wurde, dass die erworbene Immunität mittelst völlig zellenfreier Sera von dem einen Individuum auf das andere übertragen werden kann, ergänzte METCHNIKOFF seine Theorie mit der Annahme von Stimulinen im Blute, Körper, welche die Phagozyten zu einer erhöhten Tätigkeit reizen sollten

Das Immunserum reizt die Phagozyten zu verstärkter Tätigkeit, enthält Stimuline.

Ganz besonders hat auch die Herkunft des BUCHNER'schen Alexins viel Streit verursacht. BUCHNER, der ursprünglich der Meinung war, dass das Alexin, welches dasselbe ist wie EHRLICH's Komplement und die Zytase der fränzösischen Schule, nur fähig sei, zerstörend auf in den Körper gedrungene Zellen zu wirken, hält die Leukozyten für die Produzenten dieses Körpers.

Metchnikoff übernahm Buchner's Auffassungen mit der Beschränkung, dass unter normalen Verhältnissen das Serum alexinfrei sei, und dass nur dann im ursprünglichen Serum Alexin gefunden werde, wenn vorher Phagolyse, d.h. Lösung, Zerstörung der Phagozyten stattgefunden habe. In dieser Hinsicht ist wohl Pfeiffer der schärfste Gegner Metchnikoff's und man kann Sauerbeck völlig beistimmen, wenn er sagt, dass es ein schlechtes Zeugnis für die Objektivität unserer Wissenschaft sei, dass dieser litterarische Kampf bald sein drittes Dezennium erleben wird.

Zwar räumt Metchnikoff ein, dass die lytischen Antikörper, Ehrlich's Ambozeptoren, frei im Serum erscheinen können, jedoch weist er auch hierbei wieder den Leukozyten die Rolle zu, diese Körper zu bilden. Ihre Tätigkeit stellt er sich genau vor wie Bordet es getan. Dieser nennt den Ambozeptor Ehrlichs im Gegensatz zu diesem, der behauptet, dass er nur dazu diene, das Komplement in chemischer Weise mit der Zelle in Verbindung zu bringen, „substance sensibilisatrice", womit er nur angibt, dass die lytischen Antikörper bei einem Imbibitionsprozesse die Zelle empfindlich für die Wirkung der Zytase, bez. des Komplements machen. Beide Theorien, sowohl die humorale als auch die phagozytäre, haben viel Gutes an sich und vom heutigen Standpunkt der Immunitätslehre aus muss man sich wundern, dass sie einander noch nicht näher gekommen sind. Im Besondern haben drei Tatsachen auf diese Annäherung grossen Einfluss ausgeübt:

1°. das eingehende Studium der Chemotaxis.

2°. die Abänderung der Technik des Pfeifferschen Phänomens.

3°. die Untersuchungen von DENYS und LECLEF.

1°. Die Chemotaxis. Virulente Mikroorganismen sezernieren in ihrer Umgebung Körper, die eine negativ chemotaktische Wirkung auf die Leukozyten ausüben. Die Mikroben werden von den Zellen nicht aufgenommen, nicht zerstört und richten den Organismus zu grunde. Bei der natürlichen und bei der erworbenen Immunität verwandelt sich die negative Chemotaxis in eine positive; die Leukozyten phagozytieren sehr stark, die Mikroben werden zerstört. Die Umkehrung der Chemotaxis beherrscht also das Wesen der Immunität, die chemotaktische Reizbarkeit der Leukozyten ist der Grundstein der Metchnikoffschen Lehre.

Dieser Auffassung haben WERIGO und Andere sehr ernstes Bedenken entgegengebracht. Aus Experimenten geht hervor, dass sehr empfindliche Tiere nach einer Injektion einer tötlichen Dose Mikroorganismen überall in den inneren Organen Phagozytose zeigen können. Bei manchen Mikroben, besonders bei den Tuberkelbazillen ist dieses Argument nicht stichhaltend. Ein virulenter Mikroorganismus muss leben und sich vermehren. Gerade bei dem Studium des Wachstums der Tuberkelbazillen haben wir erörtert, dass diese Mikroben deshalb so langsam wachsen, weil die meisten sich an dem Wachstum nicht beteiligen, und also vielleicht tot, jedenfalls avirulent sind.

Also in einer virulenten Kultur kann der grösste Teil der Mikroben avirulent sein. Wenn man dieser Tatsache bei den phagozytären Reaktionen nicht Rechnung trägt, macht man grobe Fehler. Ich werde dies später noch näher erörtern.

2°. Die Abänderung des PFEIFFER'schen Phänomens. Die

Choleravibrionen gelangen in der Bauchhöhle immuner Meerschweinchen extrazellulär zur Lösung unter gleichzeitigem Zerfall der Phagozyten. Dieser Zerfall wird Phagolyse genannt. Bleibt jedoch die Phagolyse aus, so erscheint das PFEIFFER'sche Phänomen auch intrazellulär. Künstlich ist dies auf zwei Weisen zu erreichen. Sensibilisierte Choleravibrionen werden subkutan phagozytiert und intrazellulär zerstört. Auch in der Bauchhöhle kann man den Prozess teilweise intrazellulär vor sich gehen lassen, wenn man das Verfahren BAIL's benutzt. Einem Meerschweinchen werden 5 ccm Aleuronatlösung intraperitoneal eingespritzt und am nächsten Tage wird diese Injektion mit einer Unterhaut einspritzung von 0.01 ccm Choleraimmunserum wiederholt. Am drittem Tage impft man die Choleravibrionen in die Peritonealhöhle; nach einigen Minuten sieht man, dass das PFEIFFER'sche Phänomen intrazellulär vor sich geht.

3°. DENYS' und LECLEF's Untersuchungen.

Es ist eine merkwürdige Tatsache, dass eine Untersuchung, die auf die Annäherung und Vereinigung der humoralen und zellulären Auffassungen in der Immunität mehr Einfluss ausgeübt als jede andere, so selten in der Literatur erwähnt wird. 1895 zeigte DENYS in Verbindung mit LECLEF, dass Leukozyten aus dem lebenden Körper isoliert, auch im Reagenzglase fähig sind zu phagozytieren. Zugleich konnte er die Unrichtigkeit von METCHNIKOFF's Auffassung nachweisen, dass nämlich die Leukozyten des hoch immunisierten Tieres viel stärker funktionieren sollten als diejenigen des nicht-immunisierten Tieres. Er zeigte, dass die Leukozyten des gegen Streptokokken immunisierten Tieres und diejenigen der nicht-immunisierten Tiere in vitro gleich wenig fähig

zur Phagozytose waren. Weitere Untersuchungen haben Denys, Marchand und Mennes gezeigt, dass die Hinzufügung des Serums zu einer Mikrobenemulsion, welche von den anwesenden Phagozyten nicht aufgenommen wurde, auf die Phagozytose günstig einwirken kann. Bei diesen Untersuchungen hat man eine der fundamentalsten Entdeckungen Ehrlichs und Morgenroths auf dem Immunitätsgebiet benutzt.

Resorption der Immunkörper durch die Zellen, gegen die sie reaktiv entstanden.

Letztere zeigten, dass die Immunkörper, die sich in dem Serum natürlich immuner Organismen gleich wie in dem der Organismen mit erworbener Immunität reaktiv gegen Mikroben und anderes Zellenmaterial gebildet hatten, von diesem Material quantitativ aufgenommen werden. In dieser Weise stellten Denys und Leclef fest, dass die wirksamen Serumprodukte sich an die Mikroben, nicht an die Leukozyten haften. Vorbehandlung und nachfolgendes Waschen der Mikroben macht diese leichter phagozytabel; gleiche Behandlung der Phagozyten erhöht die Phagozytose keineswegs.

Fall der Stimulinentheorie.

Die alte Theorie Metchnikoffs über das Vorkommen der sogenannten Leukozytenstimuline war also gefallen. Einige Jahre später hat Leishman eine Methode angegeben, den Grad der phagozytären Kraft mittelst Zählung der ausserhalb des Organismus von den Leukozyten aufgenommenen Mikroben zu messen. Leishman zeigte deutliche Unterschiede zwischen dem Blut gesunder Personen, infizierter Individuen und derjenigen, die auf die eine oder andere Weise immunisiert worden waren.

Augenscheinlich ohne die Denys'schen Untersuchungen zu kennen, wurde Leishman's Methode von Wright und Douglas ergänzt. Letztere haben ebenfalls gezeigt, dass im

Ergänzung der Leishmanschen Methode durch Wright und Douglas.

normalen Serum in geringerem Masse, im Serum immunisierter Individuen in viel stärkerem Grade Körper vorkommen, die wie die bakteriolytischen Antikörperkomplexe gebaut sind und nach Einwirkung auf Mikroben diese für die Phagozytose leicht zugänglich machen.

Wright nannte diese Körper Opsonine und sah in ihnen Produkte, die neben den bis dahin bekannten Antikörpern selbständig im Serum vorkommen.

Körper, welche die Mikroben der Phagozytose zugänglich machen, heissen Opsonine.

In letzterer Zeit führen Neufeld und Rimpau verschiedene Gründe für ihre Meinung an, dass im immunisierten Tiere Körper vorkommen, die ebenfalls die Bakterien zur leichten Phagozytose vorbereiten. Sie fanden, dass normales Serum, wenn inaktiviert, das heisst bis zu 56° erhitzt, die Phagozytose der meisten Bakterien nicht erhöht und meinen, dass ihr Bakteriotropin in Gegensatz zu den lytischen Amboceptoren Ehrlichs nicht praeëxistent im normalen Organismus vorkommt, sondern erst nach der Immunisation entsteht.

Es ist hier nicht angebracht, weiter zu erörtern, ob die verschiedenen Erscheinungen, die sich bei der natürlichen und der erworbenen Immunität zeigen können, die Annahme anderer Immunitätsprodukte zu ihrer Erklärung bedürfen, als die bisher bekannten, ob die Wright'schen Opsonine und die Bakteriotropine Neufelds und Rimpau's wirklich selbständige, den lytischen Immunkörpern nicht gleich zu stellende Körper sind. Zwar muss darauf hingewiesen werden, dass ein grosser Teil der modernen Immunitätsforscher der Meinung is, dass die Wright'schen Opsonine und die Bakteriotropine Neufelds den lytischen Körpern gleich zu stellen sind, welche mit Hülfe des praeexistenten Komple-

mentes die Aufnahme und Digestion der Mikroorganismen durch die Phagozyten ermöglichen.

Das praktisch Wichtige der WRIGHT'schen Untersuchungen ist, dass er, wie früher DENYS, mit Leukozyten ausserhalb des Körpers in physiologischer Salzlösung arbeitet, der etwas Natriumcitrat zugefügt ist, um die Blutgerinnung zu verhindern. Dann wird zentrifugiert; unten im Reagenzglas findet man die Chromozyten, darüber die Leukozyten; letztere werden abpipettiert, dann gewaschen und teilweise gemischt mit einer Anzahl Mikroben, denen normales Serum zugefügt worden ist, teilweise mit Mikroben, auf die Immunserum eingewirkt hat.

Definition des opsonischen Index.

Danach zählt man an beiden Proben die von einer gleich grossen Zahl Leukozyten aufgenommenen Mikroben; das Verhältnis dieser beiden Zahlen nennt man den opsonischen Index des Individuums, dessen Serum untersucht wurde.

Fehler bei der Bestimmung des opsonischen Index.

Bei der Bestimmung des opsonischen Index sind Fehler aller Art kaum zu vermeiden. Erstens benutzt man Leukozyten ausser jeder Verbindung mit dem Körpergewebe, zweitens hat ohne Frage auf die Leukozyten ein Protoplasmagift, das Natriumcitrat, eingewirkt; dabei geht aus verschiedenen Versuchen hervor, dass die phagozytäre Kraft der in dieser Weise geschädigten Leukozyten stark, aber in unbekannter Stärke verringert wird, wenn man sie einer sei es noch so geringen schädlichen Wirkung aussetzt.

Bestimmung der phagozytären Kraft im lebenden Versuchstiere.

Bei unsern Untersuchungen sind diese schädlichen Momente völlig beseitigt, indem wir immer die phagozytäre Kraft der Leukozyten, insoweit wir diese für unsere Zwecke nötig hatten, im lebenden Versuchstiere selber bestimmten.

Die Aggressintheorie.

Bevor wir beschreiben, in welcher Weise wir die

phagozytäre Fähigkeit der Leukozyten zu unserer Untersuchung benutzt haben, möchte ich noch eine der letzten Theorien errähnen, die sogenannte Agressintheorie BAIL's. BAIL leugnet zwar das Bestehen der lytischen Antikörper nicht; spricht ihnen aber, wie den Praezipitinen und Agglutininen jede Bedeutung für die natürliche und erworbene Immunität ab. BAIL nennt infektiöse Bakterien solche, die ausser der Giftbildung eine starke Zunahme im Tierkörper zeigen. Diese Vermehrung wird ermöglicht, weil die Mikroben im Körper Stoffe bilden, die lähmend, negativ chemotaktisch auf die Phagozyten wirken. BAIL nennt letztere Aggressine. Der Organismus schützt sich gegen einen infektiösen Mikroorganismus durch die Bildung der Anti-aggressine. Die Aggressine sind nach BAIL ungiftig für den Organismus, haben ausschliesslich eine negativ chemotaktische Wirkung auf die Leukozyten.

Es ist hier nicht angebracht, die BAIL'sche Aggressintheorie kritisch zu behandeln. In zwei Artikeln SAUERBECKS ist diese Kritik, wie die der Opsonine und Bakteriolysine, gegeben. Wie man weiter unten sehen wird, haben wir für das Studium der Immunitätsfrage bei der Tuberkulose diese neu entdeckten Antikörper nicht benutzt.

Der Begriff der negativen Phase.

Neben der Einführung der Opsonine in die Immunitätslehre verdanken wir WRIGHT den Begriff der negativen Phase. Bei seinen Erörterungen über die Weise, in der der Organismus seine Antikörper bildet, kommt WRIGHT zu dem Schlusse, dass diese dreifach sein kann.

1. Die Impfungen, die zur Antikörperbildung anreizen müssen, können unabhängig von einander wirken.

2. Dieselben können kumulativ in negativer Richtung wirken.

3. Dieselben können kumulativ in positiver Richtung wirken.

Er denkt sich den Immunisierungsprozess in folgender Weise: jeder Organismus, der immunisiert werden kann, besitzt eine gewisse, sei es noch so kleine Immunitätsstärke gegenüber dem eingebrachten Impfstoff. Sobald die erste Impfung geschehen ist, sinkt die Immunisationshöhe, das heisst die Menge Immunkörper nimmt quantitativ ab; diese Abnahme hält einige Zeit an. Wenn nun während dieser Abnahme, von Wright die negative Phase genannt, der Organismus wieder eingeimpft wird, setzt sich die Abnahme in negativer Richtung fort, wobei der Organismus der Gefahr ausgesetzt ist, nie wieder die alte Höhe zu erreichen.

Wiederholung der Impfung während der negativen Phase kann man einen Organismus empfindlicher statt immun machen.

Eine zweite Impfung während der negativen Phase hat also keinen anderen Erfolg, als dass der Organismus, statt gegen ein gewisses Agens immunisiert zu werden, erhöhte Empfindlichkeit diesem Agens gegenüber erhält. Wenn der Organismus sich hingegen in der positiven Phase befindet, so wird jede erneute Impfung kumulativ in positiver Richtung wirken und man erzielt in dieser Weise eine Maximalbildung der Immunstoffe. Auch diese Lehre der positiven und negativen Phase hat manche mehr oder weniger scharfe Kritik veranlasst.

Andere Untersuchungen über die negative Phase.

Einige Untersucher, wie Arloing in Verbindung mit Brieger, haben im Anschluss an die erste Impfung im zirkulierendem Blut eine Abnahme der Antikörper gesehen; Andere hingegen konnten bei anderen Antigenen — wie Pfeiffer und Marx bei den Choleravibrionen, Ehrlich und Morgenroth bei den roten Blutkörperchen der Tiere — keine Spur einer negativen Phase entdecken. Auch Friedberger unter-

suchte, ob bei der aktiven Immunisierung eine negative Phase im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit bei dem immunisierten Tiere bestehe. Wenn diese wirklich besteht, dann geht aus seinen Untersuchungen jedenfalls hervor, dass die sehr kurz sein kann, manchmal so kurz, dass sie praktisch bedeutungslos ist. Nach ihm erfahren Meerschweinchen schon in 12 Stunden einen ziemlich hohen Immunitätsgrad einer Menge Typhus- und Cholerabakterien gegenüber, die fähig wäre, nicht vorbehandelte Tiere zu töten.

Die Wichtigkeit der Untersuchung nach der negativen Phase bei jedem Mikroorganismus absonderlich.

Aus diesen Untersuchungen geht wieder hervor, wie falsch es ist, auf dem Gebiete der Immunität zu generalisieren. Bei jedem Immunprozess hat der Beweis eventuell anwesender negativer Phase einen grossen, allgemeinen Wert. Jedoch geht aus mehreren Untersuchungen hervor, dass dieser Begriff nicht allgemeingültig ist; zweifelsohne besteht er in vielen Fällen. Für uns ist die Frage von Wichtigkeit, ob ein Tier nach der ersten Impfung mit Material, das in der einen oder anderen Weise von Tuberkelbazillen herrührt, eine negative Phase zeigt. Wenn eine solche Phase wirklich besteht, so hat es grossen Wert, sie in ihrer ganzen Ausdehnung zu kennen. Man wird den Immunisierungsprozess nicht eher beherrschen, bevor man nicht aus dem Verschwinden deutlicher Symptome erfahren kann, dass die negative Phase wirklich vorüber ist und also der Organismus ein Stadium erreicht hat, in dem eine erneute Impfung in positiver Richtung kumulativ wirken kann.

Fig. III.



Hund 92. Leber. Geimpft mit sehr virulenten Tuberkelbazillen und normalem Pferdeserum. Bazillen gewachsen in Pferdeserum-Bouillonglycerin. S. Fig. IV.

DOELEMAN, fec.



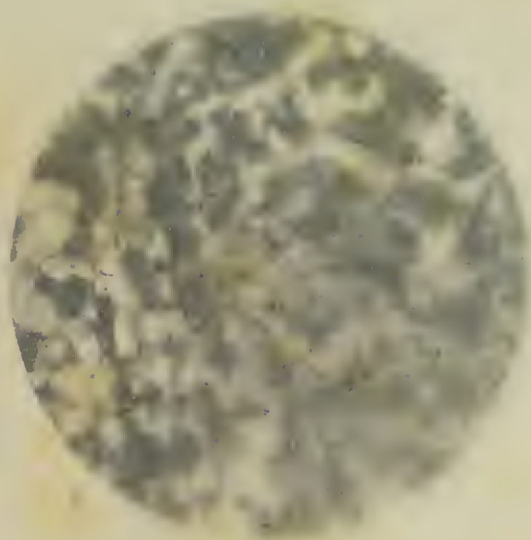
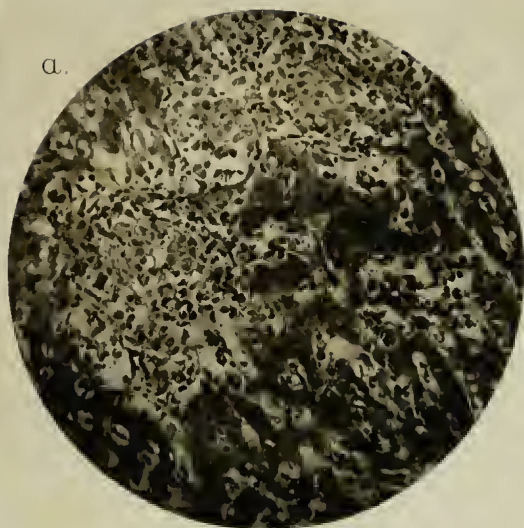
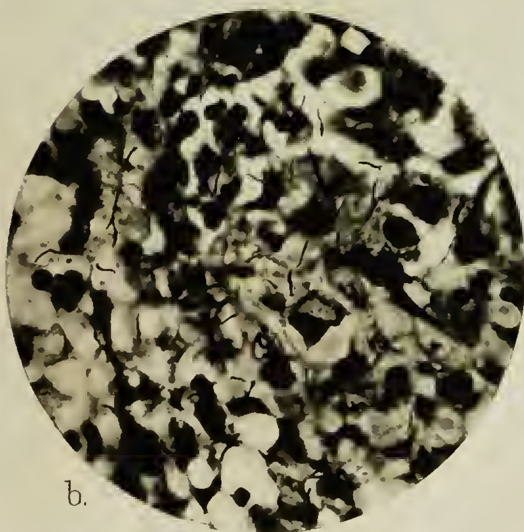


Fig. IV.





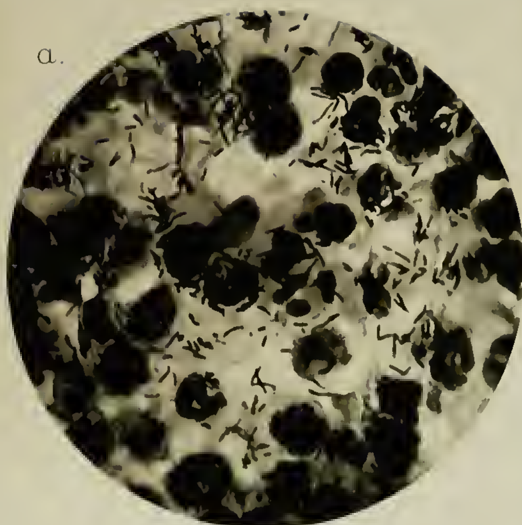
Hund 92. s. Fig. III.
a. Schnitt aus Leber. Schwache Vergrösserung.
b. Dasselbe. Starke Vergrösserung.
Verzweigung hier und da deutlich sichtbar.

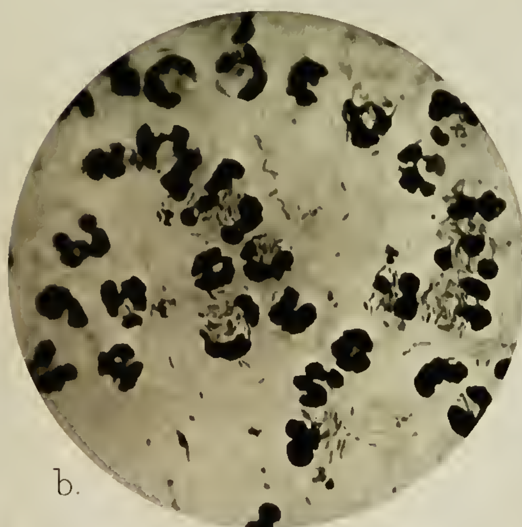
Kouw, phot.





Fig. V.





Pferd 12. Halssäckchen. Geimpft mit virulenten Tuberkelbazillen und Immunserum Pferd 15.

a. Präparat nach 6 Stunden. Die meisten Leucocyten haben stark phagocytiert.

b. Präparat nach 12 Stunden. Beinahe alle Tuberkelbazillen zum grössten Teil aufgelöst.

Kouw, phot.

III. DIE IMMUNISIERUNG GEGEN DIE TUBERKULOSE.

Man kann einen gewissen Tierkörper in ganz verschiedener Weise und zu verschiedenem Zweck gegen einen Infektionskeim und seine Gifte immunisieren. Der Immunisierungsprozess wird bei jedem pathogenen Organismus seinen eigentümlichen Charakter haben, manchmal wird er das Bild einer typischen antitoxischen Immunität zeigen, manchmal aber wird dieser Charakter mehr lytischer Art sein. Allgemein gültige Regeln für die Immunisierung kann man deshalb nicht angeben, man wird immer streng spezialisieren und bei jedem Organismus klar und deutlich angeben müssen, weshalb man die Immunisierung so und nicht anders einrichtet.

Die Immunisierung gegenüber der Tuberkulose befindet sich in einem Anfangsstadium; schon manches ist erreicht, aber das Grossartige, was die aktive und passive Immunisierung gegen die Diphtherie uns zeigt, ist bei weitem noch nicht errungen. Der Zweck, den man bei der Immunisierung gegen eine Infektionskrankheit erzielt, ist ein dreifacher:

1°. Man bezweckt, einen Organismus mittelst bestimmten

Immunisationsverfahren vor einem Infektionsstoff zu schützen, dem dieser früher oder später vielleicht ausgesetzt sein kann. Die Pockenimpfung ist ein gutes Beispiel dieser Art.

2°. Man versucht mittelst des einen oder anderen Verfahren einen Organismus, der schon infiziert wurde, in seinem Kampf gegen den infizierenden Keim zu unterstützen, um den Infektionsprozess zur Heilung zu bringen.

3°. Man immunisiert einen gesunden Organismus gegen einen Infektionskörper in seiner ganzen Ausdehung, zu dem Zwecke, sein Serum später zu benützen, um bei einem mit demselben Keim infizierten Individuum den Krankheitsprozess zur Heilung zu bringen; auch wohl um einen gesunden Organismus, der einer Infektion mit dem betreffenden Keim leicht ausgesetzt ist, ohne bis dahin infiziert zu sein, vor einer eventuell folgenden Infektion zu schützen.

Aktive und passive Immunisierung.

Man kann also den Organismus aktiv immunisieren, indem man den Infektionskeim in veränderter oder unveränderter Form dem Organismus einverleibt oder auch indem, man die Produkte dieses Keimes als Impfstoff benutzt; in beiden Fällen versucht man den Organismus zu zwingen, Antikörper zu bilden. Auch ist es möglich, einen Organismus passiv zu immunisieren, indem man diesem Antikörper einverleibt, die schon von einem anderen Organismus aktiv gebildet sind.

Die bei der Tuberkuloseimmunisierung benutzten Stoffe sind vieler Art. Man teilt sie am besten in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die Produkte, welche in der einen oder anderen Weise von den Tuberkelbazillen herstammen; die zweite umfasst Tuberkelbazillenkulturen, die teilweise oder völlig ihrer Virulenz beraubt wurden; zur dritten Gruppe

gehört die Impfung mit vollvirulenten Mikroben. Selbstverständlich kann man unter Umständen eine Kombination dieser Vaccine zur Immunisierung benutzen.

Koch's grundlegende Untersuchungen.

Die immunisatorische Behandlung der Tuberkulose beginnt mit der Mitteilung, welche Robert Koch auf dem 10en internationalen medizinischen Kongress in 1890 zu Berlin abgehalten, getan hat. Koch hatte bemerkt, dass ein Meerschweinchen, das nach einer subkutanen Impfung mit Tuberkelbazillen tuberkulös geworden, sich einer zweiten Impfung desselben Materials gegenüber ganz anders verhielt.

Wenn man bei einem gesunden Meerschweinchen eine kleine Menge Tuberkelbazillen in das Unterhautgewebe impft, so schliesst sich die Wunde anfänglich. Nach ungefähr 14 Tagen bildet sich an der Impfstelle ein Knötchen, dass allmählig zerschmilzt, perforiert und zum tuberkulösen Geschwür wird, das bis zum Tode des Versuchstieres ohne jede Neigung zur Heilung bleibt. Wenn man bei einem ähnlichen, schon infizierten Meerschweinchen die Impfung wiederholt, so schliesst sich die Impfwunde gleichfalls, ein Knötchen bildet sich aber nicht, dagegen zeigen sich bald andere Veränderungen. Die Impfstelle erhält eine dunkle Farbe, die sich über eine Fläche von höchstens 1 cm Durchmesser ausbreitet; dieser Hautteil wird allmählig nekrotisch und stösst sich ab. Das Endergebniss bildet eine oberflächliche Ulzeration, die in der Regel schnell und dauernd heilt. In Gegensatz zu dem, was man bei einer ersten Impfung beobachtet, schwellen die regionären Lymphdrüsen nicht an.

Schon sehr bald konnte man feststellen, dass man einen gleich günstigen Ausgang erhält, wenn man die zweite Impfung mit abgetöteten statt mit lebenden Bazillen vornimmt;

hierbei macht es keinen Unterschied, in welcher Weise die Tuberkelbazillen zum Absterben gelangen, sei es durch die Einwirkung einer hohen Temperatur, sei es durch chemische Mittel.

Ein vorher mit Tuberkelbazillen infizierter Organismus ist weniger empfindlich gegen eine zweite Infektion.

Mittelst dieser fundamentalen Untersuchungen hatte KOCH also gezeigt, dass ein vorher mit Tuberkelbazillen infizierter Organismus gegen eine zweite Infektion weniger empfindlich geworden sei; sie wurden der Ausgang der sogenannten Tuberkulin-Therapie. Hat doch KOCH nach diesen Untersuchungen versucht, denjenigen Urstoff der Tuberkelbazillen, der die Immunität veranlässt, von den anderen schädlichen Stoffen dieser Mikroorganismen zu scheiden.

Die verschiedenen Tuberkulinarten.

Während der letzten Jahren ist der Markt der medizinischen Gebrauchsartikel so zu sagen mit Tuberkulinsorten überschwemmt. Diese Tuberkuline kann man in drei Gruppen verteilen: erstens die Produkte des Stoffwechsels der Tuberkelbazillen und eventuell die Stoffe, welche in den Nährböden frei sezerniert wurden; zweitens die Tuberkuline, die in der einen oder anderen Weise durch Schädigung der zusammensetzenden, chemischen Elemente erhalten sind, und drittens diejenige, wobei die chemische Struktur dieser zusammensetzenden Elemente soviel wie möglich unverändert gelassen ist.

Das Denys'sche Tuberkulin, le bouillon filtré.

Zu der ersten Gruppe gehört das Tuberkulin, von DENYS angegeben. Man bezeichnet mit DENYS'schem Tuberkulin nur die filtrierte Bouillon, in der Tuberkelbazillen die Produkte ihres Stoffwechsels und eventuell andere mehr spe-

zifische Gifte sezerniert haben. Am bekanntesten ist es denn auch als „le bouillon filtré".

Das Beraneck'sche Tuberkulin.

BERANECK benutzt ebenfalls filtrierte Bouillon, sorgt jedoch dafür, noch Extraktivstoffe der Tuberkelbazillen hinzuzufügen.

Koch's Alttuberkulin.

Zur zweiten Gruppe der Tuberkelbazillenpräparate gehört an erster Stelle das sogenannte Alttuberkulin KOCH's. Dieses wird in sehr einfacher Weise erhalten. Sehr geräumige Kolben, in denen sich also eine genügende Menge sauerstoffhaltiger Luft befindet, und die vierprozentige Glyzerinpeptonbouillon als Nährboden enthalten, werden mit Tuberkelbazillenhäutchen geimpft. Hierbei ist sorgfältig zu beachten, dass diese Häutchen an der Oberfläche schwimmen bleiben. Nur Kolben, in denen ein üppiges Wachstum nachweisbar ist, sind zur späteren Tuberkulinbereitung brauchbar. Sobald verschiedene Kulturteile sich senken, weiss man, dass das Bazillenwachstum sich in genügender Weise eingestellt hat und kann man mit der Tuberkulinbereitung beginnen. Die ganze Kultur wird langsam bis zu 90° bis 100° erhitzt, durch Filtrieren so viel wie möglich von allen festen Stücken gereinigt und auf $^{1}/_{10}$ des Volumen eingeengt. In dieser Weise erhält man die in Glyzerin löslichen Extraktivstoffe. Die Flüssigkeit wird noch durch ein Tonfilter filtriert, verdünnt und ist dann ohne weiteres zum Gebrauch fertig.

Die Kontrolle des Alttuberkulins.

Das Kontrollieren dieses KOCH'schen Alttuberkulins wird bei tuberkulösen Meerschweinchen vorgenommen. Das Tuberkulin hat sich wie auch die Tuberkelbazillen selbst als ein schnell wirkendes Gift für Meerschweinchen erwiesen, und Koch hat gefunden, dass Tuberkelbazillen, oft in nicht grosser Menge, im stande sind, Meerschweinchen innerhalb

6 bis 30 Stunden toxisch zu töten. Das Tuberkulin ist ebenfalls toxisch, besonders für tuberkulöse Meerschweinchen. Nach KOCH ist dieses gebrauchsfähig, wenn es in einer Menge von 6 bis 30 ccm ein Meerschweinchen, das 3 bis 4 Wochen vorher mit Tuberkelbazillen infiziert wurde, innerhalb 6 bis 30 Stunden tötet.

Bedenken gegen das Alttuberkulin als Impfstoff.

Manche Untersucher, an erster Stelle KOCH selbst, haben erkannt, dass beim Kochen der Tuberkelbazillenkulturen Körper zu Grunde gehen, die vielleicht für die Immunisation gegen diese Mikroorganismen Wert haben. Dieses ist denn auch der Grund, dass DENYS schon seit Jahren die Verwendung seiner Bouillon filtré verteidigt.

Das Tuberkulin T. O. Das Tuberkulin T. R.

Später hat KOCH versucht, aus jungen Tuberkelbazillen einen Körper zu erhalten, der keine lebenden Bazillen enthalten sollte und bei dem die chemische Struktur des Tuberkuloproteïns so wenig wie möglich verändert wäre. Junge Tuberkelbazillen wurden in vacuo gründlich getrocknet, dann erst im Achatmörser und dann in einer sogenannten Kugelmühle so fein wie möglich zerrieben. Die so erhaltene Masse wird während langer Zeit mit destilliertem Wasser geschüttelt und die trübe Emulsion zentrifugiert. In dieser Weise erhält man im Zentrifugat die in Wasser unlöslichen Teile der Tuberkelbazillen und eine milchig trübe, opaleszierende Flüssigkeit, die die spezifisch leichteren und die in Wasser löslichen Teile des Tuberkelbazillenkörpers enthält. Das Zentrifugat führt den Namen Tuberkulin T. R., während der obenstehende gelöste Teil Tuberkulin T. O. heisst, was nichts anderes bezeichnet als „Tuberkulin-Rückstand" und „Tuberkulin Oben".

Während man bei den beiden vorgenannten Tuberkulinen

Das Neutuberkulin.

zwischen den verschiedenen Formelementen des Tuberkelbazillenorganismus doch wieder eine Scheidung hervorgerufen hat, ist in späterer Zeit auf KOCH's Veranlassung noch ein viertes Tuberkulin bereitet worden, das Neutuberkulin, oder Tuberkelbazillenemulsion. Dieses ist eine Emulsion von, mittelst der Kugelmühle feingeriebenen, Tuberkelbazillen in Wasser, dem zur besseren Haltbarkeit 50 % Glyzerin zugefügt wurden.

Lebende Tuberkelbazillen und verwandte Mikroben als Impfstoff.

Zur dritten Gruppe der Impfstoffe zählen die lebenden, nicht oder wohl abgeschwächten Tuberkelbazillen und die verwandten säurefesten Saprophyten. Nach allem bisher Erwähnten wird es niemand wundern, dass man versucht hat, einen Organismus mittelst der sogenannten säurefesten Saprophyten gegen Tuberkelbazillen zu immunisieren. Da es eine altbekannte Tatsache ist, dass die avirulente Form eines gewissen Mikroorganismus im stande sein kann, Immunität gegenüber der virulenten Form zu erzielen, ist es selbstverständlich, dass auch nach der Entdeckung der engen Verwandtschaft zwischen den säurefesten Saprophyten und den Tuberkelbazillen erstere als Impfstoff benutzt wurden.

Immunisation eines Tieres mittelst Impfung mit Tuberkelbazillen, die für eine andere Tierart virulent sind.

Auf dem ganzen Gebiete der praktischen Immunität gegen Tuberkulose werden Versuche angestellt, einen Organismus immun zu machen gegen Tuberkelbazillen, die eine starke Virulenz besitzen gegenüber diesem Organismus, mittelst Tuberkelbazillen, die zwar virulent sind einem Organismus einer anderen Tierart gegenüber, nicht jedoch gegenüber dem betreffenden Organismus. Z. B. haben GRANCHER, LEDOUX und LEBARD versucht, Kaninchen durch intravenöse Einspritzungen mit Tuberkelbazillen von Hühnern zu

immunisieren. Dasselbe hat COURMONT versucht. Als sich zeigte, dass Hühnerbazillen nicht völlig unschädlich für die Kaninchen waren, hat man versucht, Immunität durch abgetötete Hühnerkulturen zu erreichen.

Klimmer's Impfstoff.

Schon früher haben wir kurz KLIMMER's Impfmethode gegen Tuberkulose erwähnt. Wir haben schon gesehen, dass einer der Impfstoffe aus Tuberkelbazillen bestehen muss, dem die Virulenz durch längeren Aufenthalt im Körper des Salamanders genommen war. Dieser KLIMMER'sche Impfstoff enthält nichts Neues; in etwas abgeänderter Form wurde er schon früher von andern benutzt. FERRI hat versucht, Immunität gegen Tuberkelbazillen mittelst sogenannter Fischtuberkelbazillen zu erzielen. Auch MÖLLER hat dieses Verfahren benutzt, um bei Meerschweinchen und Kaninchen Immunität gegen Tuberkelbazillen zu erreichen. Obwohl der Erfolg nicht gross war, konnte er dennoch in dieser Weise einen hemmenden Einfluss auf einen sich entwickelnden tuberkulösen Prozess bei diesen Tieren nachweisen.

Möller's Impfstoffversuche mit säurefesten Bazillen als Vaccin.

Ausserdem hat MÖLLER als Impfstoff säurefeste Bazillen benutzt, die von sogenannter Blindschleichentuberkulose herstammten. Sein Vertrauen zu diesem Impfstoff war so gross, dass er an sich selbst experimentierte. Er spritzte sich ungefährliche Mikroorganismen, die von einer Blindschleiche abstammten in eine Vena ein und liess später eine Injektion mit vollvirulenten menschlichen Tuberkelbazillen folgen, die keine weiteren Symptome zeigte. Dennoch ist hiermit, wie RÖMER bemerkt, auch noch nicht ohne weiteres eine immunisierende Wirkung der Blindschleichentuberkelbazillen bewiesen, da die nötigen Kontrollversuche nicht angestellt

Versuche Klempner's und Friedmann's.

werden konnten. Weitere Versuche mit ähnlichen Impfstoffen wurden von KLEMPNER und FRIEDMANN gemacht. KLEMPNER experimentierte mit säurefesten Stäbchen. FRIEDMANN soll gute Erfolge mit Tuberkelbazillen der Schildkröte erzielt haben.

Immunisierung der Rinder mittelst humaner Tuberkelbazillen.

Im Jahre 1901 teilte VON BEHRING in Stockholm mit, dass es ihm mittelst Impfung mit humanen Tuberkelbazillen gelungen sei, Rinder gegen eine künstliche Infektion mit bovinen Bazillen zu schützen; dieser Mitteilung folgte im Jahre 1902 eine ausführliche Publikation, in der VON BEHRING, RÖMER und RÜPPEL die Tatsachen bestätigten und weiter ausarbeiteten. In letzterer Mitteilung wurde angegeben, dass Rinder mittelst lebender humaner Tuberkelbazillen gegen eine sehr schwere künstliche Infektion geschützt werden konnten, während ausserdem der Impfstoff ohne merklichen Schaden von den Tieren vertragen wurde. Die Kontrollrinder dagegen gingen sehr bald an Tuberkulose ein. Weiter wurde untersucht, ob in dieser Weise immunisierte Rinder auch immun gegen die natürliche Infektion geworden waren. Zu diesem Zweck wurde mit 4 bis 6 Wochen alten Serumkulturen eines schon Jahre hindurch im Marburgschen Laboratorium weitergeimpften Stammes humaner Tuberkelbazillen immunisiert. Bei gesunden Rindern wurde erst 10 mgr und nach 4 Wochen nochmals 25 mgr intravenös injiziert. Später wurde dieser Impfstoff durch getrocknete, in Bouillon gewachsene Bazillen ersetzt und als Anfangsdosis 4 mgr, als zweite 20 mgr bei Rindern intravenös einverleibt. Von verschiedenen Seiten wurden diese Experimente kontrolliert. HUTYRA impfte mit aus Marburg ihm zugeschicktem Impfstoff intravenös und konnte feststellen, dass in dieser Weise

Kontrolle der Marburg'schen Impfungen. Untersuchungen Hutyra's.

vorbehandelte Rinder einen gewissen Immunitätsgrad erwarben; bei subkutaner Einverleibung virulenter Rinderkulturen blieb das Virus auf die Injektionsstelle lokalisiert; die intravenöse Injektion desselben Materials in einer für nicht vorbehandelte Tiere einige Male tötlichen Dosis erzeugte in der Lunge einige kleine tuberkulöse Herde. Gleich günstige Erfolge erzielte Hutyra, wenn er mit von ihm selber gezüchteten Tuberkelbazillen immunisierte. Später hat er mitgeteilt, dass die erzielte Immunität sich noch nach 8 Monaten nachweisen liess. Vallée hat diese Immunisierungsverfahren in grösserem Maasstabe kontrolliert. 21 Tiere, die keine Tuberkulinreaktion zeigten, wurden in Unterbrechungen von 4 Monaten mit dem Marburg'schen Vaccin geimpft. Die Tiere zeigten keine Krankheitserscheinungen und reagierten grösstenteils nicht oder schwach auf die Tuberkulination. In verschiedener Weise wurde untersucht, ob wirklich Immunität erzielt war. 2 Rinder wurden mit 2 Kontrolltieren in einen angesteckten Stall gebracht; letztere reagierten nach einiger Zeit auf Tuberkulin und zeigten nach dem Schlachten pathologisch-anatomisch deutliche Tuberkulose; die geimpften Tiere blieben gesund. Ferner wurden 7 vorbehandelte Rinder subkutan mit hoch virulenten Rindertuberkelbazillen geimpft; sie zeigten eine Schwellung an der Injektionsstelle, die bald verschwand; die Temperatur blieb normal. Bei den Kontrolltieren stieg letztere; dabei zeigten diese Tiere an der Injektionsstelle an Grösse zunehmende Schwellungen. 170 Tage nach der Injektion wurden alle Rinder geschlachtet. Von den Kontrolltieren hatten 4 allgemeine, 3 lokale Tuberkulose und ausserdem allgemeine Drüsentuberkulose. Von den geimpften Rindern zeig-

Vallée's Untersuchungen mit günstigen Erfolgen.

ten einige lokale Tuberkulose, eines einen kleinen Herd in einer der Bronchialdrüsen, 5 zeigten nichts Abnormales. Selbstverständlich schliesst VALLÉE auf die Güte des Impfstoffes.

Positive Erfolge mit der Behring'schen Immunisations-methode, erzielt von Baumgarten, Lignières, Weber und Titze.

Obwohl die verschiedenen Untersucher über die Zeitdauer nicht einig sind, während der die Tiere nach vorhergehender Immunisierung immun sind, erhielten doch eine Anzahl dieselben Erfolge wie VON BEHRING. Wenn auch nicht mit dem Marburg'schen Material experimentierend, stellten VON BAUMGARTEN, LIGNIÈRES, WEBER, TITZE und andere auch dasselbe fest. Vorhergehende Immunisation mit menschlichen Tuberkelbazillen schützt das Rind gegen eine folgende Infektion mit bovinen Bazillen. VON BAUMGARTEN erzielte bei einem Kalb durch einmalige subkutane Impfung menschlicher Tuberkelbazillen einen so hohen Immunitätsgrad, dass nach 2½ Jahren sich noch keine Empfindlichkeit gegen Rindertuberkelbazillen zeigte. LIGNIÈRES benutzte zur Impfung den homogenen humanen Tuberkelbazillenstamm, den ARLOING und COURMONT für Agglutinations-Zwecke darstellten. WEBER und TITZE benutzten zur Immunisierung einen sehr virulenten menschlichen Bazillenstamm. Einige Tage nach der Impfung zeigte sich Fieber, das einige Wochen dauerte und während dessen die Tiere husteten und an Gewicht abnahmen.

Klimmer's vier Immunisierungs-Verfahren.

Schliesslich möchte ich noch die Untersuchungen KLIMMER's erwähnen, der in vier verschiedenen Weisen versuchte, Immunität bei Rindern zu erzielen:

1. Mit avirulenten Tuberkelbazillen.
2. Mit geschwächten humanen Tuberkelbazillen.

3. Mit mitigierten Rindertuberkelbazillen.

Nach dem Simultanverfahren wird zugleicherzeit aktiv und passiv immunisiert.

4. Mittelst des sogenannten Simultanverfahrens, bei dem zugleich mit den Tuberkelbazillen ein Antikörper enthaltendes Serum eingespritzt wird.

Augenblicklich empfiehlt er nur noch 2 Vaccins, die avirulenten Mikroorganismen, die den Salamanderkörper passiert haben und die menschlichen Tuberkelbazillen, die ihre Virulenz durch Erhitzen auf 52° bis 53° eingebüsst haben. In letzterer Zeit sind gegen das letztgenannte Verfahren Bedenken erhoben, namentlich betreffs der Virulenz, und vor kurzem noch zeigte Eber, dass der Klimmer'sche Impfstoff fähig ist, Meerschweinchen zu töten. Die avirulente Kultur ist ein Impfstoff, welcher schon früher besonders von Terre, Möller und Friedmann bereitet wurde.

Die Art und Weise, in der mit diesen Impfstoffen die Immunität gegen die Tuberkulose zu Stande kam, muss wohl sehr verschieden sein. Bei allen Untersuchungen, mit dem Zwecke angestellt, stark immunisierende Tuberkuline zu bereiten, berücksichtigt man, das wirksame Prinzip der Tuberkelbazillen zu benutzen.

Wolff-Eisner meint, dass alle Tuberkuline in derselben Weise wirken.

Ohne den verschiedenen theoretischen Erklärungen der Tuberkulinwirkung näher zu treten, muss doch eben erwähnt werden, dass Wolff-Eisner zwischen den verschiedenen Tuberkulinen keinen qualitativen Unterschied annimmt und meint, dass alle in derselben Weise wirken. Er nimmt an, dass in jedem Tuberkulin von beliebiger Herkunft und Bildungsweise Splitter des Tuberkelbazillenkörpers vorkommen, dass diese im tuberkulös infizierten Körper, in welcher Weise ist gleichgültig, zur Lösung kommen, und dass sich dabei Gifte bilden, die die Tuberkulinwirkung

veranlassen. Die lytische Immunität der Tuberkulose und das Vorkommen von Tuberkelbazillensplittern in jedem Tuberkulin wäre also das Wesen der Tuberkulinreaktion.

Die heterogene Zusammensetzung der Tuberkuline.

Wenn wir die Bildung der verschiedenen Tuberkuline kritisch betrachten, so ist es klar, dass deren Zusammensetzung sehr verschieden ist. Vergleichen wir z. B. das Tuberkulin T. O. und die DENYS'sche „bouillon filtré". Bei letzterer ist man in Gefahr, nur reine Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen zu verimpfen. Diese Gefahr ist um so grösser, je nachdem man zur Filtration Kulturen benutzt, deren Neigung zur Autolyse beschränkt ist. Die Resultate, bei dem Experimentieren mit der DENYS'schen bouillon filtré beim Tiere erreicht, sind in rein empirischer Weise erworben. Eine vorhergehende theoretische Ueberlegung für die Versuche hat nicht stattgefunden.

Ein ganz anderer Stoff ist das Tuberkulin T. O.; dieses entsteht durch Auspressen der Tuberkelbazillen auf rein mechanischem Wege. Eine chemische Denaturation der das Bazillenprotoplasma aufbauenden Stoffe findet nicht statt. Wenn nun zur Bereitung des Tuberkulins T. O. virulente Kulturen benutzt wurden, und wenn wirklich, sei es unter sehr seltenen Umständen, die Tuberkelbazillen zur Produktion eines toxinähnlichen Körpers fähig sind, so impft man den tierischen Organismus 1. mit dem sezernierten Tuberkulotoxin und 2. mit dem die Bazillen aufbauenden Tuberkoloproteïn, beides Körper, die fähig sind, im Tierkörper Antistoffe zu bilden. In welcher Weise die Körper, von DENYS injiziert, auch wirken mögen, zur Antikörperbildung sind sie nicht fähig.

Nehmen wir den Fall, dass man zur Bereitung des Alt-

tuberkulins KOCH's dieselbe virulente Kultur benutzt, die auch das Tuberkulin T. O. lieferte. Ersteres wird durch Erhitzen auf 90° bis 100° mit nachfolgendem Eindampfen bereitet. Wenn auch durch diese hohe Temperatur in der chemischen Konfiguration der das Protaplasma bildenden Stoffe keine so starken Veränderungen erzielt werden, dass diese ihren Antigencharakter verlieren, ein eventuell bestehendes Tuberkulotoxin kann bei dieser Temperatur jedoch dermaassen destruiert werden, dass es nicht mehr als Antigen wirken kann.

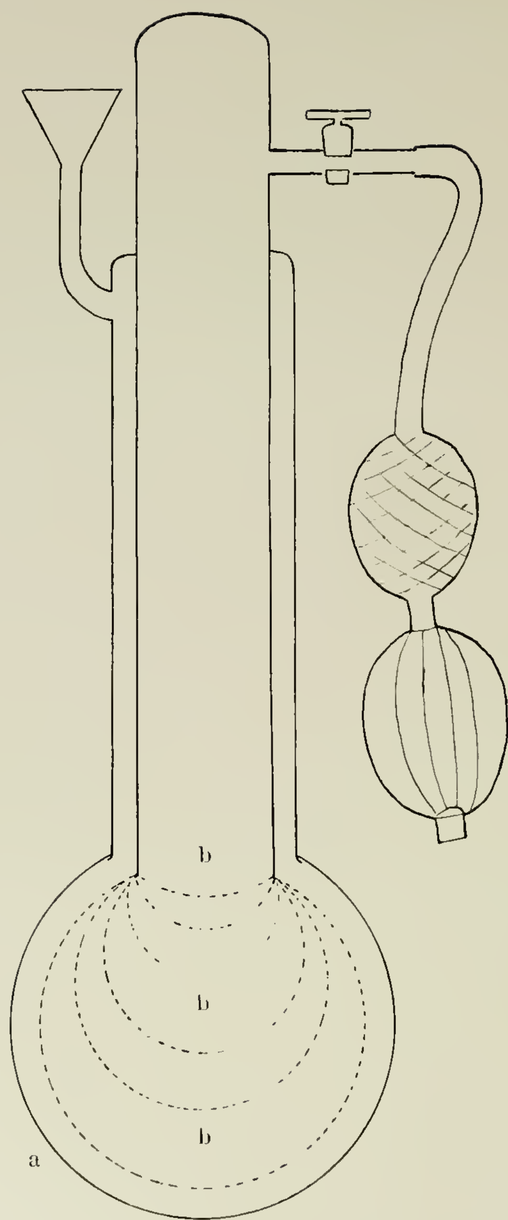
Da es also erwiesen ist, dass wir in den verschiedenen Tuberkulinen absolut nicht denselben Körper als wirkendes Prinzip annehmen dürfen, kann man nicht mit WOLFF-EISNER annehmen, dass Splitter von Tuberkelbazillen die wirkenden Bestandteile der verschiedenen Tuberkuline sind. „Corpora non agunt nisi fluida" wird auch wohl im Tierkörper der Fall sein.

Bevor ein fester Körper mit einem fermentähnlichen Stoff in Reaktion treten kann, wird dieser Stoff doch wohl erst in Lösung übergehen müssen. Dennoch ist es nicht nur diese Erwägung, die uns veranlasst hat, uns WOLFF-EISNER nicht anzuschliessen. Dazu kommt, dass dialysiertes Tuberkulin gerade so gut die Tuberkulinreaktion zeigt wie nicht-dialysiertes. Auf diese Tatsache möchte ich noch etwas näher eingehen.

Dialysiertes Tuberkulin zeigt auch die Reaktion; es ist notwendig, biologische Produkte sehr schnell zu dialysieren, um Denaturation zu vermeiden.

Bei der Dialyse biologischer Produkte, also auch bei den verschiedenen Tuberkulinarten, ist es sehr erwünscht, diese sehr schnell ablaufen zu lassen. Ein Apparat, mit dem man schon innerhalb einer Stunde eine vollständige Dialyse bei Lösungen bestimmter Proteïnstoffe erzielen kann,

Fig. V *a*.



a. Amnionhaut. *b.* Gummimembran.

habe ich schon anderswo beschrieben. Wie aus nebenstehender Abbildung hervorgeht, besteht der Apparat aus zwei konzentrisch in einander geschliffenen Röhren, von denen die innere etwas länger ist als die äussere. Am unteren Ende des inneren Rohres ist ein Glasrand angebracht, um den man ein Stück elastisches Gummi festbindet; dieses wird durch ein, mittelst eines Hahnes schliessbares Rohr, aufgeblasen; die zur Dialyse nötige Amnionhaut bindet man dann um das äussere Rohr. Dann lässt man die Luft aus der inneren Kugel entweichen, füllt diese mit Wasser und bläht ihn auf, bis zwischen innerer und äusserer Kugel ein schmaler Raum übrigbleibt. In dieser Weise hat man einen Dialysator erhalten, der neben einer sehr grossen Dialysationsfläche sehr wenig Flüssigkeit enthält.

Die Bedeutung der alkalischen Konzentration bei der Dialyse von Proteïnen.

Bei den verschiedenen biologischen Produkten haben wir es hauptsächlich mit Proteïnstoffen zu tun, die im grossen und ganzen albumin- und globulinartiger Natur sind; wir wissen ausserdem, dass die Lösung letzterer von der alkalischen Konzentration abhängig ist, eine Tatsache, der wir also bei der Dialyse biologischer Stoffe Rechnung zu tragen haben. Wenn man dabei einen biologischen Stoff im ganzen in Lösung erhalten will, ist es nötig, bei der Dialyse immer als erfrischende Flüssigkeit eine solche zu benutzen, die eine gleiche Alkalikonzentration besitzt wie die dialysierende Substanz; sonst könnte eine Tatsache, schon von Morgenroth und Ferrati bei der Dialyse der Komplemente gesehen, auch bei andern biologischen Stoffen in Erscheinung treten. Das Komplement nämlich zerfällt bei der Dialyse gegen destilliertes Wasser in zwei Körper, von denen

der eine in Lösung bleibt, der andere mit dem Globulin niederschlägt.

Nach den vorhergehenden Erörterungen wird folgendes ohne weiteres deutlich sein. Aktive Immunisation erzielt man, indem man bei einem lebenden Organismus einen Impfstoff injiziert, der diesen Organismus zur Bildung seiner Antistoffe reizt; passiv erreicht man Immunität, wenn man die Antistoffe einspritzt, die schon in einem andern Organismus gebildet wurden. Also hat man zum Zwecke einer aktiven Immunität stets einen antigenhaltigen Impfstoff zu benutzen, und vor allem sind dieses die Toxine und die Zellproteïne. In der Tuberkulinfrage nun herrscht meiner Ansicht nach heutzutage in dieser Hinsicht nicht die geringste Einheit. Oft wird als Impfstoff ein Körper eingespritzt, bei dem die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, dass man nur Produkte des Mikrobenstoffwechsels, aber kein Vaccin einverleibt. Letzteres wird z. B. der Fall sein, wenn man zur Bereitung der Denys'schen Bouillon filtré junge, avirulente Kulturen benutzt. Diese enthalten kein Toxin, und, da Autolyse nicht oder nicht nennenswert stattfindet, ebensowenig das zweite Antigen, den Zellproteinstoff.

Bei Verwendung des Tuberkulins T O und T R, sowie auch des Neutuberkulins werden Antigene eingespritzt. Besonders beim letzteren verwendet man einen Impfstoff, in dem Stoffe mit toxischen Eigenschaften sicher anwesend sind, und ausserdem Zellproteïne. Das Alttuberkulin hingegen, entstanden nach Kochen und folgendem Einengen einer glycerinhaltigen Kultur wird sehr wahrscheinlich kein Toxin enthalten, wohl Proteïne, wenn auch

vom Kochen destruiert, aber nur die in Glycerin löslichen Bestandteile. Wenn man diesen Tatsachen nicht Rechnung trägt, darf man nicht von einer logisch gedachten Immunisation sprechen. Die Erfolge, bis jetzt in den Kliniken mit den verschiedenen Tuberkulinen erreicht, sind auf rein empirischen Wege erhalten.

Bei der Erzielung einer passiven Immunität kann man sich gleichfalls von der Empirie leiten lassen. Man kann auf rein empirischen Wege alle möglichen tuberkulösen Antigene oder von Tuberkelbazillen herkömmlichen Produkte bei Tieren einspritzen und den Wert der erzielten Sera empirisch untersuchen, indem man erörtert, ob diese Sera im stande sind, einer tuberkulösen Erkrankung vorzubeugen oder eine solche zu heilen.

Am besten jedoch lässt man sich bei der Immunisierung leiten von allem, was die Biologie des Tuberkelbazillus uns lehrt. Eine gründliche Analyse der Biologie des Tetanusbazillus und Diphtheriebazillus, bei denen die Verhältnisse allenfalls viel einfacher liegen, hat die Bereitung zweier Sera veranlasst, die im ersten Falle einer Tetanusinfektion sicher vorbeugt, im zweiten Falle nicht nur der Diphtherie vorbeugt, sondern einen schon infizierten Organismus zur Heilung bringt. Also muss auch bei der Tuberkulose eine gründliche Analyse der Pathogenese, den Immunisationsverfahren vorangehen.

Nachdem wir also die verschiedensten biologischen Produkte der Tuberkelbazillen und ihre Bedeutung für die Immunität kennen gelernt haben, gehen wir jetzt zur Besprechung der Antituberkulosesera über.

Ueber die natürliche Immunität, die bestehenden Sera und die Versnchstiere.

Aus verschiedenen Tatsachen erhellt, dass ein lebender Organismus in seinem Blute Stoffe besitzen muss, welche im stande sind, diesen Organismus gegen eingedrungene Mikroorganismen zu beschützen. Das Vorhandensein dieser natürlichen Immunkörper muss man bereits desshalb annehmen, weil besonders in der letzten Zeit bekannt geworden ist, dass oft, selbst ohne irgend eine Krankheitserscheinung, mehr oder weniger virulente Mikroben die Oberfläche des Körpers verlassen, um in das Milieu interieur einzudringen.

Organe und Blut eines gesunden tierischen Organismus können steril aufbewahrt werden.

Weiter weiss man aus den fundamentalen Versuchen von Pasteur, dass unter normalen Verhältnissen Organe und Blut eines gesunden Individuums steril entnommen, auch steril aufbewahrt werden können. Wenn man einem gesunden Individuum Organe oder Blutt entnimmt und dafür sorgt, dass diese nicht während der Manipulationen verunreinigt werden, dann gelingt es, diese Jahre lang steril zu erhalten. Die Stoffe, welche diese natürliche Immunität

hervorrufen, können auch noch längere Zeit nach der Entnahme des Materials aus dem Körper nachgewiesen werden. Wenn man steril entnommenes Blutserum eines gesunden Tieres auf Gelatine ausgiesst, und die ausgegossene Flüssigkeit nach einiger Zeit wieder entfernt, dann ist die Gelatine auf Grund der Versuche von PETTERSON ein weniger geeigneter Nährboden für eine Reihe der verschiedensten Mikroorganismen geworden als die Gelatine der Kontrollröhrchen.

Die Versuche von Petterson.

Die Immunkörper waren in die Nährboden diffundiert und konnten so ihre Wirkung auf das Wachstum der in sie geimpften Mikroben ausüben.

Da man nun im allgemeinen weiss, dass verschiedene Tierarten für bestimmte Infektionserreger weniger empfänglich sind als andere, lag es vor der Hand, dass man Blutserum dieser Tiere oder auch das Blut selbst als Heilmittel gegen Krankheiten verwandte, welche durch diese Krankheitserreger bei Menschen verursacht wurden.

Die sogenannte Transfusion von Schafsblut mit all ihren nachteiligen Folgen hatte ihren Eintritt in die ärztliche Praxis gehalten.

Die Verwendung von Blutserum von Tieren, die mehr oder weniger für eine tuberkulöse Infection unempfänglich sind.

Da man jetzt weiss, dass auch verschiedene Tierarten eine geringere Empfänglichkeit für die Infektion mit Tuberkelbazillen zeigen, war es selbstverständlich, dass auch mit dem Serum dieser Tiere experimentiert wurde.

So glauben RICHET und HERICOURT, dass das Serum von Hunden bei tuberkulösen Kaninchen eingespritzt, die Krankheit milder verlaufen lässt als bei Kontrolltieren.

In derselben Weise haben PICQUE und später BERNHEIM mit Ziegenserum experimentiert, von denen ebenfalls be-

kannt ist, dass sie eine ziemlich grosse Unempfänglichkeit gegenüber einer tuberkulösen Infektion zeigen.

Widersprechende Meinungen über die Verwendung von normalen Sera gegen Tuberkulose.

Während Langlois und St. Hilaire einen günstigen Erfolg nach der Verwendung solcher Injektionen bei tuberkulösen Menschen meinen gesehen zu haben, ist Bouchard anderer Auffassung. Dieser Forscher hat vielmehr die Ueberzeugung, dass die Injektion ungünstig auf den Verlauf der Krankheit einwirkt.

Von Dunwoody ist das normale Pferdeserum als klinisches Hilfsmittel bei der Tuberkulose verwandt.

Die Immunisierung von Tieren gegen Tuberkulose.

Schon bald versuchte man, Tiere gegen Tuberkulose zu immunisieren, um die immunisierenden Körper, die bereits im normalen Serum vorhanden waren, quantitativ zu erhöhen. Richet, Hericourt und Babes experimentierten mit dem Serum von Hunden, die mit Tuberkelbazillen geimpft waren; Babes und Broca mit dem Serum eines immunisierten Pferdes. Sie glauben, in diesem Serum wenigstens antitoxische Körper nachgewiesen zu haben. Denn wenn sie die für eine Tuberkulinisierung verwandten Tuberkulinarten mit einem solchen Anti-Pferdeserum mischten, dann konnten sie die Tuberkulinreaktion entweder nicht oder nur in viel schwächerem Grade erhalten.

Das Tuberkuloseimmunserum von Marmorek und von Maragliano.

Von Auclair und verschiedenen anderen Forschern konnten aber übereinstimmende Resultate nicht erhalten werden. In der Klinik findet man heute zwei Sera, welche noch als Therapeutica gegen Tuberkulose gebraucht werden, das Serum von Marmorek und das Serum von Maragliano.

Ueber beide Sera sind Veröffentlichungen mit günstigen Resultaten vorhanden. Der grössere Teil der Kliniker aber, welcher dieselben bei chirurgischer oder bei interner Tuber-

kulose verwandt hat, urteilt sehr vorsichtig, eine Anzahl Kliniker selbst ungünstig über ihre Wirkung.

Das Serum, das in erster Stelle besprochen werden muss, ist wohl das von MARAGLIANO, weil ohne jede Frage theoretisch-biologische Ueberlegungen leitend bei der Bereitung derselben gewesen sind.

Das Toxalbumin von Maragliano. Seine Bereitung und seine Eigenschaften..

MARAGLIANO nimmt an, dass von den Tuberkelbazillen in ihren Nährboden ein toxinartiger Körper, ein sogenanntes Toxalbumin, frei sezerniert wird. Dieses Toxalbumin sollte selbst unter bestimmten Verhältnissen in so grosser Menge im infizierten tierischen Körper abgeschieden werden, dass es im Harn nachweisbar war.

Die Krankheitserscheinungen, welche durch dieses Gift im tierischen Organismus verursacht werden sollten, sind niedrige Temperatur, starke Schweissabsonderung und Kollapserscheinungen, wenn es in grosser Menge eingebracht wird.

Dieses Toxalbumin, wie es von MARAGLIANO für die Immunisierung gebraucht wird, wurde von ihm dadurch erhalten, dass er bei Zimmertemperatur Tuberkelbazillenkulturen durch eine Chamberlandkerze filtrierte, worauf das Filtrat bei einer Temperatur nicht höher als 80° C. im Vacuum eingedampft wurde.

Das Tuberkuloprotein von Maragliano und seine Bereitung.

Weiter nimmt MARAGLIANO augenscheinlich an, dass auch das Tuberkuloprotein bei der Immunisierung eine grosse Rolle spielt. Um diesen Körper zu erhalten, verfährt MARAGLIANO in analoger Weise, wie man dies bei der Bereitung des Alttuberkulins tut. Die Kultur wird bei 100° C. während 3 bis 4 Tagen auf einem Wasserbade erhitzt und dann bis zur Konzentration des KOCH'schen Tuberkulins eingedampft.

Das Blutserum von Pferden, die während längerer Zeit — Maragliano giebt 6 Monate an — mit dem Toxalbumin und dem Tuberkuloprotein immunisiert sind, wird in verschiedener Weise kontrolliert.

Kontrolle des Serums von Maragliano bei gesunden und tuberkulösen Meerschweinchen und beim tuberkulösen Menschen. Es enthält Antituberkulin.

In erster Linie muss dieses Serum einen Antiproteinstoff enthalten. Denn es ist im stande, ein gesundes Meerschweinchen gegen die tötliche Proteindosis zu beschützen. Ebenso ist das Serum im stande, tuberkulösen Meerschweinchen gegen die tötliche Proteinmenge Schutz zu verleihen.

Auch bei tuberkulösen Menschen hat Maragliano das Serum angewandt. Er fand, dass es an erster Stelle Antituberkulin enthalten muss, was mit Hinsicht auf die verwandten Vaccins nicht verwundern kann. Denn wenn man die Dosis Toxin, welche bei einem tuberkulösen Individuum im stande ist, eine Tuberkulinreaktion hervorzurufen, mit 1 ccm. des Maragliano'schen Serums vermengt, dann bleibt die Reaktion aus.

Eine Menge Tuberkulin also, welche bei einem febrilen Tuberkulösen eine Temperaturserhöhung hervorruft, verliert diese Wirkung durch Vermengung mit 1 ccm. des Maragliano'schen Tuberkuloseserums.

Weiter sah Maragliano oft, dass fiebernde Patienten, welche für Tuberkulininjektionen sehr empfindlich sind, nicht allein durch eine Reihe von Serumeinspritzungen die Empfindlichkeit für die früher Fieber erzeugende Dosis verloren, sondern dass auch zehnmal grössere Mengen des Tuberkulins ertragen wurden.

Schliesslich schreibt Maragliano seinem Serum eine baktericide Wirkung zu. Diese baktericide Wirkung bleibt be-

Die bakterizide Wirkung des Immunserums von Maragliano und die Dosierung des Serums.

stehen, wenn man das Serum einige Tage lang auf 55 bis 60° C. erwärmt. Die Dosierung des Serums geschieht mit Hilfe von Tuberkuloprotein bei gesunden Meerschweinchen. Als sogenannte toxische Einheit nimmt MARAGLIANO die Dosis Antitoxin an, welche im stande ist, ein Gramm Meerschweinchen vor der gerade tötlichen Dosis Tuberkuloprotein zu beschützen.

In 1 ccm. des Serums sollten sich 1000 sogenannte toxische Einheiten befinden, d. h. dass 1 ccm. des Serums im stande ist, 1 Kilo gesundes Meerschweinchen gegen die tötliche Proteindosis zu beschützen. Später hat MARAGLIANO nach seinen Mitteilungen ein Serum bereitet, dessen toxische Einheit eine viel höhere ist.

Das Serum von Marmorek.

Ein anderes, besonders auch bei chirurgischer Tuberkulose mehr verwandtes Serum ist dasjenige von MARMOREK.

Die theoretischen Ueberlegungen, welche MARMOREK bei der Bereitung seines Serums leiteten, beruhen auf der Auffassung dieses Forschers über die Tuberkulinwirkung.

Marmoreks Erklärung der Tuberkulinwirkung.

MARMOREK stellt sich die Tuberkulinwirkung wie folgt vor: Er glaubt, dass von den infizierenden Tuberkelbazillen die jungen Mikroorganismen durch das Tuberkulin zu der Produktion des toxisch wirkenden Körpers gereizt werden, der das Fieber und die anderen klinischen Erscheinungen der Tuberkulose verursacht.

Durch verschiedene Bearbeitungen, besonders durch Züchtung auf leukotoxischem Kälberserum und auf Glycerinleberbouillon trachtet er junge Tuberkelbazillenkulturen zur Absonderung dieses Giftes zu reizen.

Mit dem Filtrat solcher Kulturen werden Pferde immunisiert.

Das Marmoreksche Serum schützt Kaninchen gegen Tuberkelbazillen.

Das Serum von MARMOREK sollte nach ihm im stande sein, Kaninchen gegen tuberkulöse Infektionen zu schützen. Weiter sollte es die Eigenschaft haben, menschliche Tuberkulose zu heilen.

Kritische Bemerkungen mit Bezug auf die Bereitung der Sera von Marmorek und Maragliano.

Wenn man die Publikationen von MARMOREK und MARAGLIANO studiert, dann fällt es auf, dass man nirgends eine gründliche Analyse vom Wesen der Biologie der Tuberkelbazillen findet und dass öfters in einer Weise experimentiert ist, welche mit den fundamentellen, leitenden Untersuchungen der Immunitätslehre in Streit ist. Während doch kein einziger anderer Forscher in Tuberkelbazillenkulturen einen wirklich toxinartigen Körper hat nachweisen können, nimmt MARAGLIANO nach einer Veröffentlichung in der Berliner Klinischen Wochenschrift vom Jahre 1896 an, dass Tuberkelbazillenkulturen im stande sind, ein durch klinische Symptome ziemlich gut zu definierendes Toxalbumin abzusondern.

Wir haben bereits früher gesagt, dass Kulturen der verschiedensten Organismen bereits nach einiger Zeit die Neigung zur Autolyse zeigen und dass besonders in älteren Kulturen dieser Prozess der Selbstauflösung mit grosser Intensität verlaufen kann. Auch bei den Tuberkelbazillen ist dies der Fall. In einer einigermaassen älteren Tuberkelbazillenkultur ist also die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass sich Aufbaustoffe der Mikroorganismen, sogenannte Proteine, in Lösung befinden. Von verschiedenen Forschern, — wir kommen später auf die Untersuchungen von MAFUCCI und Anderen zurück, — ist mit Sicherheit die giftige Wirkung dieser Proteine nachgewiesen. Aus unseren früheren Betrachtungen über die Immunität bei Tuberkulose ergiebt

sich weiter aufs deutlichste, dass diese Proteine durchaus nicht mit Toxinen oder toxalbuminartigen Körpern auf eine Linie gestellt werden dürfen. Und nirgends findet man auch in der Literatur etwas über eine ausgesprochene baktericide Wirkung des Tuberkuloimmunserums. MARAGLIANO giebt diese baktericide Wirkung in obiger Publikation in fünf Regeln an, ohne dabei zu bemerken, in welcher Weise sich diese die Tuberkelbazillen schädigende Wirkung documentierte.

Der Leser bleibt vollständig in Unsicherheit, ob man es hier mit einer totalen Auflösung, wie derjenigen der Choleravibrionen bei dem Phänomen von PFEIFFER, zu tun hat oder ob man hier eine beginnende Degeneration vor sich hat, deren Existenz man nur durch einige morphologisch nachweisbare Veränderungen bei der Färbung der Mikroben beobachtet.

Marmoreks Erklärung der Tuberkulinwirkung ist nicht die richtige.

Wenn auch MARMOREKS Auffassung über die Abscheidung eines Toxins durch junge virulente Tuberkelbazillen meiner Ansicht nach eine richtige sein dürfte, so ist dahingegen die Erklärung der Tuberkulinwirkung, die die Basis der Bereitung seines Serums bildet, weniger richtig. Man findet auch bei seinen Untersuchungen nirgends angegeben, aus welchen Gründen ein leukotoxisches Kälberserum und ein Leberglycerinserum im stande sind, die jungen virulenten Tuberkelbazillen zur freien Absonderung ihres Toxins zu reizen.

Bereits mehrere Male haben wir auf den grossen Wert hingewiesen, um stets bei den Erklärungen der verschiedenen Immunitätsreaktionen an dem fermentativen Charakter der Antikörper festzuhalten. Auch bei der Tuberkulinwirkung muss man dies tun.

Bei der Erklärung der Immunitätserscheinungen muss man an dem fermentativen Charakter der Antikörper festhalten.

Bei einem auf Tuberkulin positiv reagierenden Individuum verläuft die Reaktion auf Reiz der Bestandteile der verschiedenen Tuberkuline nach der allgemeinen Immunitätslehre. Der Organismus hat mit der Produktion eines fermentartigen Antikörpers gegen die Stoffe der Tuberkelbazillen reagiert, welche wir teilweise in den Tuberkulinen zurückfinden.

Dieser fermentartige Antikörper wird im stande sein, das Tuberkulin, welches die Reaktion auslöst, zu zerlegen und die bei dieser Zerlegung freiwerdenden Produkte veranlassen das Entstehen der hohen Temperatur und die anderen Erscheinungen der Tuberkulinisierung.

Warum, wie Marmorek annimmt, ein von den Tuberkelbazillen abkömmlicher chemischer Körper — als solchen haben wir doch die meisten Tuberkuline aufzufassen — im stande sein sollte, die Tuberkelbazillen zu der Sekretion des toxinartigen Körpers zu reizen, darüber erhält man bei den Marmorek'schen Untersuchungen keine weitere Erklärung.

Einiges über die Tuberkulose der Tiere, besonders der Haustiere.

Bevor ich zu der Beschreibung der Bereitung meines Antituberkuloseserums übergehe, möchte ich einige Worte über die Tuberkulose der Tiere, besonders über die Tuberkulose unserer Haustiere sagen.

Zugleicherzeit wird dann Gelegenheit sein, die Gründe anzugeben, weshalb bei der Bereitung des Tuberkuloseimmunserums bestimmte Tierarten wohl und andere nicht verwandt sind. Wie bereits aus den früher erwähnten Untersuchungen von Nägeli, Franz und Anderen sich ergab, ist die Anzahl der erwachsenen Menschen, die an Tuberkulose erkrankt sind, enorm gross. Aber nicht weniger gross ist die Häufigkeit der Tuberkulose bei einigen Tierarten.

Die geographische Verbreitung der Tuberkulose unter den Tieren.

Merkwürdig aber ist die Tatsache, dass viel stärker als bei der menschlichen Tuberkulose die geographische Verbreitung bei der Tuberkulose der Tiere, speziell der Rinder, eine grosse Rolle spielt.

Nach CORNET war im Jahre 1900 von den geschlachteten Tieren in Preussen 15.2 % tuberkulös. Im Jahre 1892 wurden im Schlachthaus in Leipzig 33 % tuberkulös gefunden, während zwei Jahre später in Königsberg die Zahl der tuberkulösen Tiere 25 % betrug.

Besonders in Sachsen ist die Anzahl der erkrankten Tiere gross und nach EDELMANN waren im Jahre 1899 35 % der Tiere tuberkulös. Noch grösser ist diese Zahl in Dänemark, wo BANG bei 53000 Rindern 38.7 % fand, die bei Tuberkulinisierung positiv reagierten. Auch in Holland kennt man Gegenden, wo die Anzahl der erkrankten Rinder sehr gross ist, während andere Gegenden vorkommen, in denen die Rindertuberkulose sehr selten ist. Sehr bemerkenswert ist, dass in Japan, wo die Tuberkulose bei den Menschen so häufig vorkommt, bis vor wenigen Jahren eine Tuberkulose der Rinder zu den Ausnahmen gehörte.

Heute breitet sich, mit grosser Wahrscheinlichkeit durch die Einfuhr von tuberkulösem Vieh, auch dort die Krankheit stärker aus.

So weit es sich aus verlässlichen historischen Tatsachen ergiebt, kann man annehmen, dass die Tuberkulose sich ausserhalb Europas in früher tuberkulosefreien Gegenden dort verbreitet hat, wo man, wie in Nordamerika und besonders in Argentinien, krankes europäisches Vieh eingeführt hat.

Doch auch in Dänemark, das mit Bezug auf Rinder im

Anfang des neunzehnten Jahrhunderts von Tuberkulose frei gewesen sein soll, ist allmählich, besonders von England aus, die Tuberkulose importiert.

Dass die Importierung beim Entstehen der Rindertuberkulose eine grosse Rolle spielt, wird wohl am besten dadurch erwiesen, dass die englischen Kanalinseln westlich von Frankreich tuberkulosefrei sind. Das Rind auf der Insel Jersey giebt ausgezeichnete Milch, doch ist durchaus nicht kräftig gebaut. Der Habitus dieser Tiere ist eher für Tuberkulose vorbeschickt.

Auf diesen Inseln wurde aber die Importierung der Krankheit dadurch verhütet, dass man ein absolutes Verbot für den Import der Rinder für andere Zwecke als für die Schlachtbank einführte. Nach Bang wurden alle Jerseyrinder, welche in den letzten Jahren nach Dänemark importiert wurden, tuberkulosefrei gefunden, sie reagierten nur ausnahmsweise auf Tuberkulin und auch die wenigen positiv reagierenden Tieren erwiesen sich bei der Schlachtung als tuberkulosefrei.

Bereits früher haben wir erwähnt, dass junge Individuen viel seltener tuberkulös gefunden werden als ältere, so selbst, dass bei den Untersuchungen von Behrend sehr junge, auch marantische Individuen nicht auf Tuberkulin reagierten.

Sehr auffallend ist auch die Tatsache, dass bei der oben erwähnten preussischen Statistik, wobei 15.2 % der Rinder tuberkulös war, nur 0.16 % Kälber Tuberkulose hatten.

In der letzten Zeit richtet auch die Tuberkulose grossen Schaden unter den Schweinen an, welche mit grosser Sicherheit durch die Verfütterung von Milch tuberkulöser Kühe verursacht wird.

Ist es doch bekannt, dass seit der Einführung der sogenannten Sammelmolkereien viel mehr Schweine als früher infiziert werden.

Die scheinbare Immunität einiger Tierarten besteht nicht.

Bis vor kurzer Zeit glaubte man, dass verschiedene Tierarten, Ziegen, Esel und andere eine natürliche Immunität gegenüber Tuberkulose besässen. Später hat man gesehen, dass auch diese Tiere tuberkulös erkranken, wenn auch bei weitem nicht so häufig wie die Rinder. Einen besondern Platz nehmen die Meerschweinchen und die Pferde ein.

Pferde und Meerschweinchen zeigen in hohem Maasse eine Unempfänglichkeit für eine natürliche Infektion mit Tuberkelbazillen.

Weder bei Meerschweinchen, auch wenn sie von grossen Züchtereien abstammen, noch bei Pferden findet man Tuberkulose in dem Grade wie bei den Rindern verbreitet. Spontane Tuberkulose bei Meerschweinchen bei einem Material von einigen Tausend Tieren ist von mir niemals beobachtet und ebenso ist nichts über ein häufiges Vorkommen der Tuberkulose bei Pferden bekannt. Nach einer Mitteilung von Dr. Poels, Direktor des Reichsseruminstituts in Rotterdam wurde unter einigen Tausend in Ställen zusammenwohnenden Pferden der Rotterdamschen Strassenbahngesellschaft in 28 Jahren nur ein Fall von Tuberkulose festgestellt. Um so mehr muss es deshalb auffallen, dass sowohl Meerschweinchen als auch Pferde bei künstlicher Infektion mit Tuberkelbazillen so äusserst empfänglich sind. Häufiger als bei Pferden und Meerschweinchen, doch weniger häufig als bei Rindern und Schweinen findet man spontane Tuberkulose bei Hunden.

Ich kann an der Hand einer grossen Zahl dieser Versuchstiere als meine Meinung aussprechen, dass die spontane, klinisch deutliche Tuberkulose bei Hunden zu den Ausnahmen gehört.

Es ist eine Tatsache von grosser Bedeutung, dass die Tiere, welche unter natürlichen Lebensverhältnissen ohne Ausnahme frei von Tuberkulose bleiben, in der Gefangenschaft, ebenso wie die in Ställen zusammenwohnenden Tiere eine nicht geringe Empfänglichkeit zu besitzen scheinen.

Bei den nun folgenden Untersuchungen habe ich hauptsächlich als Versuchstiere Meerschweinchen, Pferde und Hunde verwandt, in geringerem Maasse Kaninchen.

Wenn man wirklich glaubt, von grösseren Versuchstieren Tuberkuloseimmunkörper erhalten zu haben, dann ist es wohl selbstverständlich, dass man die Kontrolle dieser Körper am besten an den so leicht zu erhaltenden und zu infizierenden Meerschweinchen ausübt. Denn wenn sich ergiebt, dass das Immunserum vor einer sicher tötlichen Dosis vollvirulenter Tuberkelbazillen zu beschützen im stande ist, mehr noch, wenn sich ergiebt, dass das Immunserum die tuberkulöse Erkrankung der Meerschweinchen zum Stillstand bringen kann, dann hat man das Recht, ein solches Serum auch bei grösseren Tieren und selbst beim Menschen zu verwenden.

Die Motivierung für die bei den Untersuchungen verwandten Tierarten.

Wie aber bereits mehr sich ergeben hat, ist die übergrosse Empfindlichkeit der Meerschweinchen ein Hindernis. Wenn ein Serum, wie bereits auch von anderen Untersuchern mit Recht gesagt is, Tuberkuloseimmunkörper enthält, dann braucht es an erster Stelle noch nicht im stande zu sein, das so äusserst empfindliche Meerschweinchen zu beschützen oder zu heilen, und hat man zweitens ebensowenig das Recht, um anzunehmen, dass ein solches Serum auch nicht im stande sein sollte, Tiere einer Art, die wenig für Tuberkulose empfänglich ist, vor einer Infektion zu schützen oder

eine eingetretene Infektion zum Stillstand zu bringen. Wie bereits gesagt, ist der Hund von Natur ziemlich unempfindlich für Tuberkulose. Experimentell jedoch gelingt es leicht, auch Hunde tuberkulös zu machen, und aus Untersuchungen, die sich über Jahre ausdehnen, habe ich den Eindruck gewonnen, dass der Hund das vorzugsweise geeignete Tier ist, sehr virulente Tuberkelbazillenkulturen herzustellen. Als Versuchstier bietet der Hund also zwei Vorteile. Infolge seiner grösseren Resistenz steht er ohne Frage, was die Empfindlichkeit gegenüber Tuberkelbazillen anbelangt, dichter bei dem Menschen als das Meerschweinchen; dann aber kann man zweitens dadurch, dass man Tuberkelbazillen im Hundeorganismus so enorm virulent machen kann, den Tuberkuloseprozess unter dem Einfluss eines Immunserums besser verfolgen, als wie bei dem schnell zu Grunde gehenden Meerschweinchen.

Das Pferd als Produzent der Antistoffe, insbesondere derjenigen gegen Tuberkulose.

Ist schon bei der praktischen Herstellung der Immunsera auch bei den, den verschiedensten Meinungen zugetanen Untersuchern eine besonders grosse Neigung vorhanden, das Pferd als Produzenten dieser Sera zu benutzen, noch stärker tritt diese Neigung bei der Bereitung der Antituberkulosesera hervor. Wie sich später zeigen wird, ist es nötig, wenn man wirklich tuberkulöse Individuen mit Aussicht auf Erfolg mit einem spezifischen Serum behandeln will, einem solchen Individuum eine verhältnismässig grosse Dosis des Serums und zwar eine verhältnismässig lange Zeit zu verabreichen. Daraus ergiebt sich an erster Stelle mit Notwendigkeit, dass man über eine grosse Menge eines solchen Serums verfügen muss, dann aber haben zweitens Patient und behandelnder Arzt ein Recht darauf, daneben

eine andere Forderung zu stellen, und zwar diese, dass das für die passive Immunisation benutzte Material so wenig wie möglich schädlich sei.

Forderungen, die an ein Immunserum zu stellen sind, in Verband mit anaphylaktischen Zuständen.

Wie wir doch bei der Besprechung über Serumanaphylaxie und Anaphylaxie im allgemeinen sehen werden, spritzt man mit dem Immunserum in den tierischen Organismus eine Reihe von Stoffen ein, welche Veranlassung zum Auftreten primärer und sekundärer, mehr oder weniger heftiger Vergiftungserscheinungen geben können. Auch die direkte Giftigkeit der verschiedenen Sera ist sehr divergierend, was zur Genüge durch folgendes Experiment bewiesen wird.

Divergierende Giftigkeit von Sera verschiedener Tierarten.

Wenn man bei einem Kaninchen 20 ccm. steriles, klares Pferdeserum, das auf Körpertemperatur gebracht worden ist, intravenös einführt, so wird das Tier diese Injektion ohne nennenswerte ernste Erscheinungen überstehen. Nimmt man aber bei demselben Tier die Injektion mit 5 ccm. ebenfalls sterilem und auf Körpertemperatur gebrachtem Rinderserum vor, so kann man fast sicher erwarten, dass das Tier wenige Sekunden nach der Einspritzung unter Krämpfen stirbt, ganz bestimmt aber hat man die für dieses Tier tödliche Dosis erreicht, wenn man die Flüssigkeitsmenge auf 10 ccm. erhöht. Ist also schon ein grosser Unterschied zwischen der direkt giftigen Wirkung des Rinderserums und des Pferdeserums vorhanden, so sieht man bei fortwährender Zufügung geringer, nicht tödlicher Mengen Rinderserum und Pferdeserum nach der Verabreichung des Rinderserums das Tier viel schneller unter Abmagerung marantisch zu Grunde gehen, als das bei der Verabreichung des Pferdeserums der Fall ist. Auch in zahlreichen Ver-

öffentlichungen über die Anwendung des Diphtherieserums und anderer Heilsera wird es ausgesprochen — man vergleiche das Werk PIRQUETS und SCHICKS „Die Serumkrankheit" — dass das Pferdeserum, es möge nun auch noch lange nicht ein indifferenter Stoff für den heterogenen Organismus sein, doch ohne grosse Nachteile in verhältnismässig grossen Mengen eingespritzt werden kann. Eine Tatsache, die später ausführlicher bei dem Kapitel über Anaphylaxie behandelt werden wird, möge auch hier nicht unerwähnt bleiben, weil sie so vorzüglich motiviert, warum man bei Untersuchungen mit Pferdeserum den Hund als Versuchstier benutzt.

Der Hund zeigt bei andauernden intravenösen Einspritzungen mit Pferdeserum keine anaphylaktischen Erscheinungen.

Wiederholt man bei einem Meerschweinchen oder einem Kaninchen einige Male hintereinander die Injektionen mit Pferdeserum, so kann man, vor allem bei intravenöser Einführung des Serums, sehr häufig erwarten, dass das Versuchstier bei einer der folgenden Injektionen unter allgemeinen Intoxikationserscheinungen wenige Sekunden nach Verabreichung dieser Injektion zu Grunde geht, eine Tatsache, durch welche deutlich bewiesen wird, dass solche Versuchstiere weniger geeignet sind, um bei ihnen die Wirkung eines Pferdeserums bei passiver Immunisation zu studieren. Der Hund nun zeigt die Erscheinung dieser Serumkrankheit, wenigstens gegenüber dem Pferdeserum, nur ganz ausnahmsweise. Wieder und wieder können diesem Versuchstiere grosse Mengen Pferdeserum intravenös verabreicht werden, ohne dass wir die Erscheinungen der akuten Serumkrankheit hier auftreten sehen.

Das Tuberkulotoxin und sein Antitoxin.

Die Herstellung des Tuberkulotoxins.

Wie wir schon früher mitgeteilt haben, wird, es sei dies hier kurz wiederholt, das Tuberkulotoxin in folgender Weise hergestellt. Einen sehr stark mit einem virulenten Tuberkelbazillenstamm infizierten Hund lässt man durch die Carotis verbluten und leitet das Blut in geschmolzenen Agar, der in einem Wasserbad auf einer Temperatur von 40° gehalten wird. Sofort nach dem Gerinnen des Nährbodens, was sehr schnell eintritt, wird derselbe unter Beobachtung aller sterilen Cautelen mit tuberkulösem Materiale geimpft, das von demselben Hunde herrührt, und in welchem man mikroskopisch deutlich Tuberkelbazillen hat nachweisen können. Am besten wählt man als Impfmaterial eine infizierte Lymphdrüse der Brust oder Bauchhöhle. Hat die Kultur der Tuberkelbazillen sich nach einiger Zeit genügend entwickelt, so sprengt man die Kulturröhre, nachdem man sie zuvor von aussen sterilisiert hat, nimmt die erstarrte Kultur heraus, legt sie auf eine sterilisierte Schale und entfernt die Kulturmasse. Hierauf wird der restierende Teil des Nährbodens in dünne Scheibchen geschnitten und werden diese Scheibchen mit einer gleichen Gewichtsmenge steriler, schwach alkalischer, physiologischer Kochsalzlösung vermischt. Das Ganze wird nun in einen Schaukelapparat gesetzt, wodurch man den Giften, welche von der Kultur in den Nährboden diffundiert waren, Gelegenheit giebt, aus ihrem Nährboden in die umgebende physiologische Kochsalzlösung zu diffundieren. Einige Zeit später wird das Filtrat durch einen gehärteten Filter filtriert und durch

Zentrifugieren von noch eventuell sich darin befindlichen festen Partikelchen befreit.

Die Diffusionsschnelligkeit des Tuberkulo-Toxins in Agar ist grösser als die des Tuberkuloproteins.

In diesem Filtrat befinden sich zunächst Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen, dann an zweiter Stelle toxinartige Körper, während an dritter Stelle die Anwesenheit von Tuberkuloprotein nicht ganz ausgeschlossen ist, aus zwei Gründen jedoch wohl auf ein Minimum beschränkt sein muss. Denn erstens geht man aus von jungen, virulenten, wenig zerfallenen Kulturen, zweitens kann man nachweisen, dass die kolloidalen Körper, als welche das Tuberkuloprotein sich repräsentiert, und die von Kulturen herrühren, welche so lange erhitzt wurden, dass man überzeugt ist, dass die Tuberkulotoxine zu Grunde gegangen sind, wenig Neigung zur Diffusion in den von uns benutzten Nährboden zeigen. Das erhaltene Tuberkulotoxin kann verschiedene Krankheitserscheinungen hervorrufen.

Die durch das Tuberkulotoxin hervorgerufenen Krankheitserscheinungen.

Zuerst hat es die Neigung, direkt nach der Anwendung bei Versuchstieren die Temperatur etwas herunterzudrücken; darauf jedoch steigt diese wieder. Diese Steigung habe ich niemals höher als 1° Celsius gefunden. Wenn man von obengenanntem Toxin Meerschweinchen jeden Tag 1 ccm. subkutan einspritzt, so zeigen die Tiere sehr bald deutliche Abmagerung, und nach Verlauf von einigen Wochen gehen sie marantisch zu Grunde. Ausser einer mehr oder weniger intensiven parenchymatösen Degeneration der Organe kann bei diesen Tieren keine andere pathologisch-anatomische Abweichung nachgewiesen werden. Eine einmalige Injektion der obenangegebenen Flüssigkeitsmenge kann niemals die Tiere zu Grunde richten. Merkwürdig ist der Verlauf des Prozesses bei Meerschweinchen, welche mit avirulenten Tuberkel-

Die Erscheinungen bei Cavias, die mit avirulenten Tuberkelbazillen und zugleicherzeit mit Tuberkulotoxin geimpft werden.

bazillen geimpft werden. Ich machte diese Versuche mit sogenannten Arloing-Courmont'schen Kulturen und mit der Kultur, welche von Klimmer als Impfstoff benutzt wird, und von welcher schon früher im Anschluss an das über die säurefesten Stäbchen Gesagte ausführlich die Rede war. Wenn man diesen Meerschweinchen zugleicherzeit mit der Impfung 2 ccm. des Tuberkulotoxins injiziert und man diese Injektion jeden zweiten Tag wiederholt, so sieht man die Tiere oft innerhalb sechs Wochen, an disseminierter Tuberkulose zu Grunde gehen. Kontrolltiere, sowohl diejenigen, welche mit dem Tuberkulotoxin allein eingespritzt werden, als auch die, bei denen man die benutzten Vaccins allein anwendete, wiesen keine makroskopisch nachweisbaren Erscheinungen von Tuberkulose auf. Auch bei Hunden kann man eine analoge Erscheinung feststellen. Infiziert man nämlich einen Hund mit einem Tuberkelbazillenstamm, der im stande ist, gesunde Meerschweinchen innerhalb vier Wochen ganz sicher an Tuberkulose zu Grunde zu richten, und spritzt man diesem Hunde jeden Tag intravenös eine kleine Menge des Tuberkulotoxins ein, — diese Menge abhängig von der Grösse der Versuchstiere — so kann man konstatieren, dass bei diesen Tieren die Infektion einen viel heftigeren Verlauf nimmt und dass die Hunde bedeutend schneller an akuter Tuberkulose zu Grunde gehen als dies bei den Kontrolltieren der Fall ist.

Hunde reagieren auf die Injektion mit Tuberkelbazillen und Tuberkulotoxin.

Die Wirkung des Tuberkulotoxins bei Pferden.

Wenn man bei einem Pferde 50 ccm. des Tuberkulotoxins intravenös einführt, so treten die folgenden Erscheinungen ein: 1 oder 2 Stunden nach der Injektion ist die Temperatur des Tieres 0,6, zuweilen 0,8 bis 1° gestiegen und hat eine mehr oder weniger starke Schweisssekretion stattge-



Hund 104. Lunge. Geimpft mit virulentem Laboratoriumsstamm. Dreimal jeden vierten Tag eingespritzt mit Tuberkulotoxin. Gestorben 24 Tage nach der Impfung.

DOELEMAN, fec.

Fig. VII.



Hund 106. Kontrolltier. s. Fig. VI.
Geimpft mit virulentem Laboratoriumsstamm, ohne darauffolgende Injection mit Tuberkulotoxin. Getötet nach 24 Tagen.

DOELEMAN, fec.

funden; das Tier ist träumerisch geworden und hat seinen Appetit verloren. Den folgenden Tag sind diese Erscheinungen in der Regel verschwunden und das Tier weist keine klinischen Symptome mehr auf. Wiederholt man nach einigen Tagen die Injektion mit 100 ccm. desselben Materials, so sieht man, dass wieder derselbe Symptomenkomplex auftritt. Eine dritte Injektion dahingegen macht das Tier unempfänglich und wird in der Regel ohne Auftreten weiterer Erscheinungen vertragen. Weist diese Tatsache schon mit ziemlich grosser Sicherheit darauf hin, dass sich in dem Organismus des Pferdes Antistoffe gebildet haben, nämlich Antitoxine, so kann man diese Antitoxine leicht bei tuberkulösen Meerschweinchen und bei Hunden nachweisen, welche mit Tuberkelbazillen infiziert wurden. Indem man nämlich das Tuberkulotoxin, das, allein angewendet, bei den Meerschweinchen einen langsam verlaufenden tuberkulösen Prozess beschleunigt, mit 1 ccm. des Serums, herrührend von dem in obenbeschriebener Weise behandelten Pferde, vermischt, so bemerkt man, dass die Beschleunigung des tuberkulösen Prozesses nicht eintritt.

Beim Pferde wird ein Tuberkuloantitoxin gebildet.

Sehr schön lässt sich die Wirkung dieses antitoxischen Pferdeserums an Hunden demonstrieren, welche mit sehr virulenten Tuberkelbazillen infiziert worden sind. Denn während bei den Kontrollhunden die Tuberkulose sich schnell entwickelt, sehen wir bei Hunden, welche ebenfalls intravenös mit virulenten Tuberkelbazillen infiziert worden waren, keine klinisch wahrnehmbaren Abweichungen auftreten, wenn wir den Tieren in regelmässigen Zwischenräumen einige ccm. des antitoxisch wirkenden Pferdeserums einspritzen.

Die Wirkung des Tuberkuloantitoxins bei infizierten Hunden.

Das Tuberkulotoxin ist also im stande:

Uebersicht über die Eigenschaften des Tuberkulotoxins.

1. Bei Versuchstieren, wie dem Pferde, Temperaturerhöhung hervorzurufen, wenn sie auch nicht bedeutend ist.

2. Zu bewirken, dass Versuchstiere, wie Meerschweinchen, unter Degenerationserscheinungen marantisch zu Grunde gehen.

3. Einen schnelleren letalen Verlauf des tuberkulösen Prozesses bei schon infizierten Tieren, Meerschweinchen und Hunden, herbeizuführen.

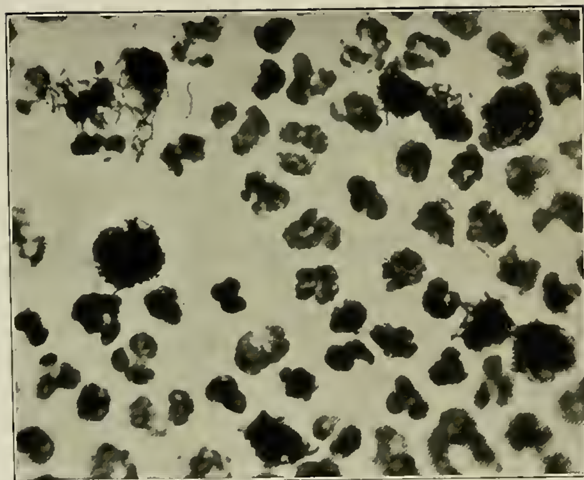
4. Bei Versuchstieren, wieder nämlich bei Pferden, Schweisssekretion hervorzurufen.

5. Im Organismus des Pferdes Veranlassung zu geben zur Entstehung eines typisch wirkenden Antitoxins, das sich durch zwei Tatsachen dokumentiert: erstens durch eine Neutralisation des eingeführten Tuberkulotoxins, die durch das Tierexperiment zu erweisen ist, zweitens durch das zum Stillstand bringen eines anderen, sonst bestimmt letal verlaufenden tuberkulösen Prozesses.

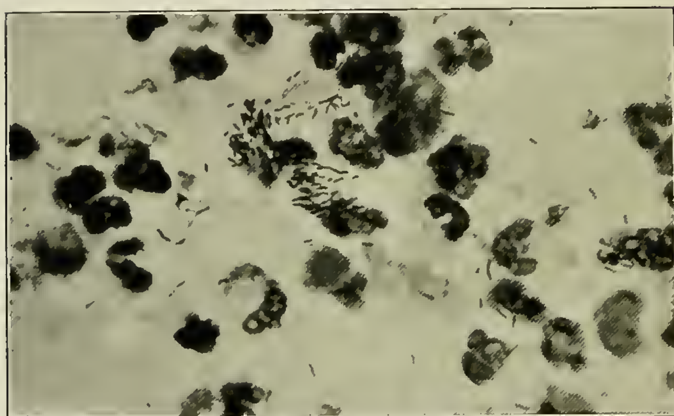
Bevor wir nun wieder die Wirkung dieses Tuberkulotoxins analysieren, müssen wir noch eine letzte Eigenschaft dieses Giftes besprechen, eine Eigenschaft, die für die praktische Untersuchung von grosser Bedeutung ist und die ebenfalls durch das Tuberkuloantitoxin neutralisiert wird, ich meine die negativ chemotaktische Wirkung des frei sezernierten Giftes der Tuberkelbazillen.

Das Tuberkulotoxin wirkt negativ chemotaktisch auf die Leukozyten.

Wenn man bei einem gesunden, nicht einer Vorbehandlung unterworfen gewesenen Pferde, am besten am Halse, in ein Hautsäckchen eine junge Kultur avirulenter Tuberkelbazillen einführt, so sieht man, dass dieses Säckchen schon nach einigen Stunden eine grosse Menge weisser Blutkörperchen enthält. Dieselben zeigen Neigung zur Phagozytierung. Ein grosser Teil der Tuberkelbazillen, doch lange



1



2

Fig. 1. Halsimpfung bei einem Pferde mit gewaschenen Tuberkelbazillen nach 12 Stunden

Fig. 2. Halsimpfung mit ungewaschenen Bazillen nach 12 Stunden.

nicht alle, ist von Leukozyten aufgenommen. Bedeutend grösser kann die Menge der aufgenommenen Tuberkelbazillen werden, wenn man die Vorsichtsmaassregel trifft, eine gleiche Menge Kulturmaterial, wie sie soeben benutzt wurde, mit physiologischen Salzlösungen zuvor energisch zu waschen. Wie aus nebenstehender Abbildung hervorgeht, findet man jetzt beinahe alle Tuberkelbazillen von Leukozyten aufgenommen, das Waschen hat also aus den Tuberkelbazillen selbst oder aber aus ihrer Umgebung Stoffe entfernt, welche einen deutlich negativ chemotaktischen Einfluss auf die Leukozyten ausüben konnten.

Das Waschen der Kulturen hat Einfluss auf die Phagozytose der Tuberkelbazillen.

Diese Stoffe trugen keinen toxinartigen Charakter, die Kultur war ja avirulent. Wenn wir jetzt zum dritten Male in anderer Weise den Versuch wiederholen und wir benutzen als Material wieder dieselbe Menge gewaschener Tuberkelbazillen, jetzt jedoch nicht in physiologischer Salzlösung suspendiert, sondern in einer Tuberkulotoxinlösung, so sehen wir etwas ganz anderes eintreten. Wie aus den beigegebenen Abbildungen sehr deutlich ersichtlich ist, sind nur einzelne Tuberkelbazillen von Phagozyten aufgenommen worden. Der grösste Teil dagegen befindet sich ausserhalb der weissen Blutkörperchen. Das Tuberkulotoxin hatte einen negativ chemotaktischen Einfluss auf die Leukozyten ausgeübt. Dieser negativ chemotaktische Einfluss wird ebenfalls durch eine Beifügung von Tuberkuloantitoxin aufgehoben.

Setzt man nun aber das Toxin, bevor man die Tuberkelbazillen darin emulsioniert hat, der Einwirkung des Antitoxins aus, so findet man, dass die Aufnahme in die Leukozyten geschieht, als ob das Toxin nicht vorhanden wäre. Von Interesse ist die Tatsache, dass normales Pferdeserum

Gewaschene avirulente Tuberkelbazillen plus Tuberkulotoxin werden nicht phagozytiert. Die negative Chemotaxis wird von dem Tuberkuloantitoxin aufgehoben.

nicht im stande ist, die negativ chemotaktische Wirkung des Tuberkulotoxins aufzuheben, dass wir diese also dem reaktiv entstandenen Antikörper, dem Tuberkuloantitoxin zuschreiben müssen. Um diesen Versuch auszuführen, ist es durchaus überflüssig, mit Pferden zu experimentieren; Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen weisen die Erscheinung ebenfalls auf. Dass wirklich das Tuberkulotoxin auf die Leukozyten einwirkt und nicht die Mikroorganismen aus dem einen oder andern Grunde weniger phagozytabel macht, kann man mit Leichtigkeit demonstrieren. Bringt man nämlich bei einem Hunde unter die Haut eine Staphylokokkenkultur, ein Mikroorganismus, dem gegenüber das Versuchstier von Natur aus ein grosses Maass von Unempfindlichkeit zeigt, so nimmt man sehr bald wahr, dass die Kultur phagozytiert wird, eine grössere Anzahl von Staphylokokken ist nach einigen Stunden in die Phagozyten aufgenommen worden und körnig verfallen. Fügt man dieser Staphylokokkenkultur eine bestimmte Menge Tuberkulotoxinauflösung hinzu, statt sie in physiologischer Kochsalzlösung zu emulsionieren, so sieht man, dass die Phagozytose stark vermindert, die Anzahl der aufgenommenen Kokken ist auf ein Minimum beschränkt, die meisten Individuen befinden sich extrazellulär.

Damit ist eine Tatsache von Bedeutung festgestellt worden und zwar die folgende: Ein Toxin im allgemeinen und auch das Tuberkulotoxin übt auf die Leukozyten des Versuchstieres, das für den Toxin produzierenden Mikroorganismus empfindlich ist, eine negativ chemotaktische Wirkung aus. Sobald das Toxin durch ein spezifisch wirkendes Antitoxin vernichtet wird, bleibt auch die negativ chemotaktische

Die Toxine im allgemeinen üben eine negativ chemotaktische Wirkung aus auf die Leukozyten des Tieres, das für die sie sezernierenden Mikroben empfindlich ist.

Wirkung aus und die Tuberkelbazillen, die sonst die Erkrankung des Organismus herbeiführen würden, gehen infolge der intrazellulären Digestion zu Grunde. Eine gleich deutliche negative Phagozytose sieht man bei hoch virulenten Tuberkelbazillen auftreten, auch wenn man nicht einer derartigen Kultur ein Tuberkulotoxin vorsorgsweise zugefügt hat.

Nicht phagozytierte Tuberkelbazillen können zu wachsen beginnen, dabei verfallen die älteren; bei diesem Verfall werden Gifte frei.

Virulente Tuberkelbazillen sezernieren also in einem empfindlichen Organismus ein Gift, welches intrazelluläre Digestion der Tuberkelbazillen innerhalb der Phagozyten verhütet und den Tuberkelbazillen die Gelegenheit giebt, ihre Gifte dauernd zu produzieren und so den Organismus auf toxischem Wege zu schädigen. Ueberdies wird den nicht phagozytierten Tuberkelbazillen Gelegenheit gegeben, sich dauernd zu vermehren, und mit dieser Vermehrung geht autolytischer Verfall der älteren Individuen Hand in Hand. Bei diesem autolytischen Verfall werden vorzugsweise Produkte trei, welche ebenfalls dem Organismus bedeutenden Schaden zufügen können.

Das Tuberkuloprotein.

In den vorhergehenden Abschnitten haben wir festgestellt, dass das frei sezernierte Tuberkulotoxin eine schädliche Wirkung auf den empfänglichen Organismus ausüben kann, die sich u. a. durch einen negativ chemotaktischen Reiz auf die Leukozyten bekundet. Auch das Tuberkuloprotein kann ganz bestimmt eine schädliche Wirkung auf den em-

pfänglichen Organismus ausüben; es ist sogar im stande, ohne Hülfe des Toxins den Organismus zu Grunde zu richten. An erster Stelle werden wir uns also damit beschäftigen müssen, festzustellen, welche Erscheinungen durch das Tuberkuloprotein in dem infizierten Tiere hervorgerufen werden, an zweiter Stelle mit der Frage, ob es gelingt, gegenüber diesen Giften im tierischen Organismus Antistoffe zu erzeugen.

Das Studium der Tuberkuloproteine.

Die Wirkung des Tuberkuloproteins hat man soviel wie möglich an tuberkulotoxinfreiem Material zu studieren. Man kann dazu das sogenannte Tuberkuloplasmin verwenden, das ist der Saft, der unter hohem Druck, nach der Methode Buchners unter einem Druck von 100 Atmosphären, aus lebenden, im Notfalle virulenten Tuberkelbazillen gewonnen worden ist. Da es nicht ausgeschlossen ist, dass in diesem Safte noch Tuberkulotoxin vorhanden ist, wird man dieses Toxin durch das in oben beschriebener Weise gewonnene Tuberkulose-Immunserum vor der Anwendung neutralisieren müssen. Man kann jedoch auch, und das wird meistens getan, mit Material von Tuberkelbazillenkulturen experimentieren, aus denen man mit Sicherheit die Toxine auszuschliessen vermag. Solches Material nun bieten Kulturen, die hoher Temperatur ausgesetzt worden sind, oder sehr alte Kulturen, in denen man weder mittelst Ueberimpfens noch mittelst des Tierexperimentes irgend welche lebenden Individuen nachzuweisen vermag.

Wichtige Untersuchungen über diesen Gegenstand hat zuerst Mafucci vorgenommen. Er spritzte Hühnern und deren Eiern sterile Kulturen von Hühnertuberkulose ein und sah, ohne dass es zur Entwicklung pathologisch-anatomisch

Mafuccis Untersuchungen über die Wirkung des Tuberkuloproteins. Vergiftung auf rein chemischem Wege.

nachweisbarer Tuberkulose kam, bei den Embryonen und den benutzten Versuchstieren Marasmus auftreten. Die gleiche Erscheinung trat auf, wenn man Hühner mit Säugetiertuberkelbazillen und Meerschweinchen mit Hühnertuberkelbazillen einspritzte. Marasmus und Anämie treten ziemlich schnell auf; tuberkulöse Herde wurden namentlich in den Lungen gefunden, ferner in den Drüsen und im Knochengerüst. Alle Tuberkelbazillen, welche in diesen Herden angetroffen werden, befinden sich in Verfall, sodass die Annahme gerechtfertigt ist, dass wir es hier mit einer chemischen Vergiftung durch Verfallprodukte der aufbauenden Proteinstoffe des Tuberkelbazillenkörpers zu tun haben.

Prudden und Hodenpijl schliessen bei ihren Versuchen die Einwirkung der Stoffwechselprodukte aus.

Um nicht die eben beschriebenen Veränderungen infolge der aufgehäuften Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen zu erhalten, experimentierten Prudden und Hodenpijl mit Kulturen von Tuberkelbazillen, welche zum Teil mit sterilisiertem Wasser oder aber mit gleichen Teilen Wasser und Glyzerin einige Zeit gekocht und gewaschen worden waren. Sie gingen von der Annahme aus, dass die von den Bazillen produzierten chemischen Stoffwechselprodukte in diesen Flüssigkeiten löslich seien und also durch Waschen entfernt werden könnten. Kaninchen wurde davon subkutan, in die Bauchhöhle, in die Pleurahöhle und ins Gefässsystem eingespritzt. Bei intraperitonealer und intrapleuraler Anwendung waren nur wenige anatomische Veränderungen zu konstatieren.

Bei subkutanen Injektionen konnten mit diesen toten Tuberkelbazillen Abscesse hervorgerufen werden. Fand intravenöse Einspritzung statt, so traf man die Bazillen haupt-

Veränderungen, welche infolge subkutaner und intravenöser Injektion toter Tuberkelbazillen bei Kaninchen auftreten.

sächlich in den Lungenkapillaren, in geringerer Menge in der Leber und in noch geringerer Anzahl in der Milz an. Einige Zeit später nimmt ihre Anzahl in Lunge und Leber stark ab, und man sieht sie in der Regel in kleinen Häufchen in einer homogenen, wahrscheinlich aus Fibrin bestehenden Masse. Allmählich zeigen sich auf den Lungen aller Versuchstiere kleine sichtbare Pünktchen mit einem Zentrum von epithelioide Zellen und Riesenzellen, umgeben von kleinen Rundzellen. In diesen kleinen Herden findet man Tuberkelbazillen; später sieht man auch in der Leber solche Herde, die sich neu gebildet haben. Der Aspekt dieser Herde, namentlich der in den Lungen, kann dem der akuten Miliartuberkulose nahe kommen. Die Zahl der Tuberkelbazillen nimmt regelmässig ab; doch konnten Prudden und Hodenpijl im Verlaufe dieses Entzündungsprozesses keine Verkäsung wahrnehmen.

Dieselben Resultate mit nur geringen Abweichungen erhielt Prudden, wenn er intratracheale Insufflation von Tuberkelbazillen statt intravenöser Injektionen anwandte. Auch hier wurde niemals Verkäsung konstatiert.

Untersuchungen v. Strauss und Gamaleia. Konzentrierte Tuberkelbazillenemulsionen verursachen disseminierte Tuberkulose, verdünnte erzeugen Marasmus.

Andere Untersuchungen auf diesem Gebiete wurden von Strauss und Gamaleia ausgeführt; diese Untersuchungen sind gegenüber den vorhergenannten insofern für uns etwas wertvoller, da die Dosen des benutzten Materials angegeben werden. 10 mg Reinkultur von Tuberkelbazillen, welche längere Zeit hindurch bei 115° im Autoklaven gehalten und darauf zunächst getrocknet und dann in 1 ccm. destillierten Wassers suspendiert wurden, verursachen bei Kaninchen innerhalb eines Monats den Tod. Die Lungen zeigen den Aspekt der akuten Tuberkulose. Im Gegensatz zu den vorgenannten

Untersuchern wurden von ihnen einige Male deutliche Verkäsungen wahrgenommen. Wandte man dieselbe Menge Kulturmaterial an als bei den vorigen Versuchen, aber in grösserer Verdünnung, so gingen die Tiere marantisch zu Grunde, ohne dass post mortem Tuberkel nachgewiesen werden konnten. Eine geringere Dosis, ein Teil eines Milligrammes bewirkte zuerst eine Abmagerung des Kaninchens; darnach nahm das Tier wieder in Gewicht zu. Merkwürdig war es jedoch, dass dieses Tier sehr empfindlich für eine folgende Injektion sowohl toter als lebender Tuberkelbazillen geworden war. Eine Dosis, selbst eine sehr kleine, die bei gesunden Kontrolltieren auch nicht die geringste Erscheinung hervorzurufen vermochte, bewirkte hier, dass die Tiere innerhalb 24 Stunden toxisch eingingen. STRAUSS und GAMALEIA kommen zu der Schlussfolgerung, dass man bei Behandlung der Tuberkulose nicht allein darnach trachten muss, die Tuberkelbazillen durch dieses oder jenes Mittel zu töten, sondern auch dafür zu sorgen hat, dass die getöteten Tuberkelbazillen aus dem infizierten Organismus entfernt werden, da dieselben für den Organismus eine nicht geringere Gefahr sind als die lebenden Mikroben. PRUDDEN und HODENPIJL dagegen sind nicht für die Entfernung dieser toten Mikroben, ja erkennen ihnen sogar die Rolle eines günstig wirkenden Vaccins zu.

Eine geringere Menge Tuberkelbazillen ergibt nur vorübergehende Abweichungen, macht das Tier jedoch viel empfindlicher für eine folgende Injektion.

Der pathologisch-anatomische Unterschied zwischen den von PRUDDEN und HODENPIJL erzielten Resultaten und den Ergebnissen, die STRAUSS und GAMALEIA gewannen, liegt wohl hierin, dass erstgenannte Untersucher niemals eine Verkäsung, letztere dagegen eine solche öfters antrafen. Auch SIEGENBEEK VAN HEUKELOM kommt zu dem Ergebnis, dass

intravenöse Injektionen grosser Dosen toter Tuberkelbazillen den Tod des Versuchstieres zur Folge haben können, dass auch wiederholte Injektionen einer geringen Dosis ein gleiches Resultat zu ergeben vermögen, dass zumal nach wiederholten Injektionen einer sehr geringen Menge Tuberkelbazillen der Tod der Versuchstiere schneller eintritt als dies der Fall bei Verabreichung einer grossen Menge auf einmal ist — Untersuchungen also, welche in der Hauptsache dasselbe Resultat ergaben als die von Strauss und Gamaleia.

Das Tuberkuloplasmin bewirkt bei intrakutaner Einspritzung Verkäsung.

Dass wirklich die Proteinstoffe der Tuberkelbazillen käsige Degeneration hervorrufen können, vermag man leicht mit dem sogenannten Tuberkuloplasmin nachzuweisen. Spritzt man nämlich das durch mechanisches Auspressen erhaltene Tuberkuloplasmin in die Haut eines Versuchstieres ein, impft man also gleichsam die Haut mit diesem Material, so sieht man an der Stelle allmählich ein massives Infiltrat entstehen, das schliesslich vollständig verkäst und makroskopisch zerfällt. Auf zwei Tatsachen, welche wir bei den vorstehenden Untersuchungen feststellen können, möchte ich hier mit allem Nachdruck hinweisen. Die erste ist: dass ein Organismus marantisch nach der Injektion einer grossen Menge Tuberkuloproteins zu Grunde geht; die zweite: dass man denselben Symptomenkomplex hervorrufen kann, wenn man wiederholt Injektionen einer geringen Menge verabreicht.

Eine vollständig für sich allein stehende Tatsache ist wieder die, dass die Versuchstiere nach einer wiederholten Injektion, also nach der sogenannten Reinjektion plötzlich, in jedem Falle aber nach einigen Stunden toxisch ein-

Streng zu trennen von dem marantisch zu Grunde gehen eines Organismus nach wiederholter Verabreichung geringer Mengen Tuberkelbazillen ist die plötzlich auftretende Intoxikation nach einer Reinjektion.

gehen. Auf diese Tatsache kommen wir noch einmal bei der Behandlung der Anaphylaxie zu sprechen.

Wie wir bereits gesagt haben, ist die in die Phagozyten aufgenommene Anzahl Tuberkelbazillen bei subkutaner Einführung in den Organismus des Pferdes eine viel grössere, wenn man die Vorsorgsmassregel trifft, eine junge Kultur von Tuberkelbazillen zu benutzen, welche also wenig Produkte antolytischen Verfalles enthält, und diese Kultur noch vor der Einführung in den Organismus zu waschen. Presst man jedoch die junge gewaschene Kultur mechanisch aus, um die Aufbaustoffe der Tuberkelbazillen zu erhalten, so kann man, damit in derselben Weise experimentierend, die Beobachtung machen, dass diese Aufbaustoffe ebenfalls im tierischen Organismus einen negativ chemotaktischen Einfluss ausüben. Die negativ chemotaktisch wirkenden Stoffe, von denen man den Mikroorganismenkörper durch Waschen befreit, und die man aus dem Organismus durch mechanische Kräfte gewinnen kann, sind auch in anderer Hinsicht analoge Produkte. Wenn man nämlich eine grosse Menge einer jungen Kultur mit einer verhältnismässig geringen Menge physiologischer Salzlösung gehörig schüttelt, die Mikroorganismen durch Zentrifugieren entfernt und jetzt die obenstehende Flüssigkeit in grösseren Mengen bei Versuchstieren einspritzt, und zwar in regelmässigen Zeiträumen, so sieht man, dass die Tiere ebenfalls marantisch zu Grunde gehen, während man wiederholt bei der Reinjektion anaphylaktische Erscheinungen auftreten sieht.

Seit langem bereits weiss man, dass verschiedene Mikroorganismen durch eine sie umgebende Schicht in Suspension bleiben, welche Schicht von dem Bazillenkörper gleichsam

Der Suspensionszustand der Mikroben ist abhängig von der umgebenden Proteinschicht.

ausgeschwitzt wird, und die, wie aus den vorhergehenden Versuchen ersichtlich ist, biologisch-chemisch dieselbe Configuration aufweist wie die den Bakterienkörper aufbauenden Proteinstoffe. Neben dem Tuberkulotoxin haben wir es also in dem Tuberkelbazillenkörper mit Proteinstoffen zu tun, die bei dem Tierexperiment ohne jeden Zweifel für verschiedene klinische Erscheinungen der Tuberkulose verantwortlich gemacht werden müssen und die mit ziemlicher Sicherheit ohne die Hilfe des Tuberkulotoxins den Organismus zu Grunde richten können.

Die Rolle der Tuberkuloproteine und Proteide bei der Immunität gegen Tuberkulose.

Der Protein- und Proteidbegriff.

Unter Proteinen haben wir Stoffe zu verstehen, welche in enorm grossen Mengen überall in der Natur verbreitet vorkommen und deren chemische Zusammensetzung wie auch die ganze chemische Configuration uns bis vor kurzer Zeit vollständig unbekannt waren. Diese Stoffe jedoch verhalten sich physisch-chemisch in Bezug auf Lösungsmittel und in Bezug auf sie präzipitierende Verbindungen in einer solchen Weise, dass es erlaubt scheint, sie unter dieselbe Gruppe von Verbindungen zu bringen. Durch das Fischer'sche Werk über Chemie ist man allmählich in das Geheimnis des Wesens dieser Verbindungen eingedrungen.

Fischer gelang es, nachzuweisen, dass die Aminosäuren die Baustoffe zum Molekul der Proteine bilden, und er erbrachte den Beweis dafür, indem er zeigte, dass man pro-

Die Proteine sind aus Aminosäuren aufgebaut, und diese sind untereinander amidartig verbunden.

teinartige Körper, Körper also, die in geringerem oder grösserem Masse sich in gleicher Weise bei bestimmten Reaktionen verhalten wie dies der Fall ist mit den natürlichen Proteinen, aus diesen Aminosäuren als Baustoffe aufbauen kann. Ziemlich allgemein wird denn auch jetzt angenommen, dass eine der Haupteigenschaften, wenn nicht die Haupteigenschaft des Moleküls der Proteine in der amidartigen Verbindung der Aminosäuren untereinander besteht. Die Zerlegung dieser Proteine lässt sich auf verschiedene Weise bewerkstelligen. Man kann sie erstens, und das ist auch die Methode, die von den Meisten angewandt wird, in die sie aufbauenden Componenten durch intensive Einwirkung starker Säuren zerlegen. Zweitens lässt sich dasselbe erreichen durch die Einwirkung von Alkalien, drittens kann man den Zerlegungsprozess durch die Einwirkung von Fermenten vor sich gehen lassen. Diese Fermente weisen unter sich ziemlich grosse Unterschiede auf; man benutzt deshalb zur Zerlegung der proteinartigen Körper in der Regel die Fermente, von denen man sicher weiss, dass sie beim Verdauungsprozess diese Körper ebenfalls zerlegen, also die Digestionsfermente des Darmes.

Der Unterschied zwischen den Digestionsfermenten und den immunisatorischen Reaktionsprodukten.

Später zeigte es sich, dass es noch eine andere Gruppe von Fermenten gibt, welche ebenfalls im stande ist, Proteine in kleinere Componenten zu zerlegen; es sind dies die immunisatorischen Reaktionsfermente, jene Fermente, die sich im tierischen Organismus bilden, wenn zuvor irgend ein Proteinstoff in den Organismus als Antigen eingeführt wurde. Am besten tut man, wie wir bereits früher zeigten, ihnen den Namen Präzipitine zu geben. Es besteht ein grosser Unterschied zwischen den Digestionsfermenten des Darmes

und den Präzipitinen, welche als Reaktionsprodukt im tierischen Organismus enstanden sind. Denn während die Digestionsfermente wenig wählerisch in Bezug auf die von ihnen zu zerlegenden Proteinstoffe sind, die Fermente des Tractus intestinalis sind ja im stande, Proteine der verschiedensten Art zu zerlegen, zeigen die immunisatorischen Reaktionsprodukte einen hohen Grad von Elektion, sie zerlegen nur das Substrat, das nach seinem Einbringen in den Organismus ihre Entstehung veranlasst hat, oder, und das noch dazu in viel geringerem Masse, ein Substrat, das durch Verwandtschaft des Organismus, von dem es erzeugt wird, grosse chemische Uebereinstimmung mit dem Ferment bildenden Antigen zeigt. In der Wirkung jedoch kommen sie in Bezug auf das Antigen vollkommen mit den Digestionsfermenten überein.

Unter Proteiden hat man sogenannte gepaarte Proteine zu verstehen, das sind Stoffe, aus denen wieder, ebenfalls durch die Einwirkung mineralischer Säuren oder anderer hydrolytisch zerlegender Produkte, wie wir die in den Fermenten kennen gelernt haben, andere Stoffe frei werden, welche einesteils zu der soeben beschriebenen Gruppe der Proteine gehören, andernteils zu anderen, einfacher gebauten chemischen Verbindungen, wie Kohlenhydrate, Phosphorverbindungen u. s. w. Verbindungen zwischen Kohlenhydraten und Proteinen führen den Namen Glykoproteide, Verbindungen von Farbstoffen mit Protein heissen Chromoproteine, Verbindungen von Phosphor mit Protein nennt man Phosphorproteide, wobei dann der Phosphor in Form von Paranucleinsäure oder Nucleinsäure vorkommt.

Seitdem man also nach den Untersuchungen FISCHERS

über die Configuration der Aufbaustoffe im Eiweissmolekül eine bessere Einsicht in das Wesen der Proteine gewonnen hat, seitdem man immer mehr dieser Aufbaustoffe kennen lernte, ist das Studium des Wesens der Proteine für die Untersucher, die die Immunität zum Gegenstande der Forschung gewählt haben, von der grössten Bedeutung geworden.

Die aktiv erworbene Immunität ist die Ursache der Ueberempfindlichkeit.

In einem späteren Abschnitt, bei Besprechung der Ueberempfindlichkeit im allgemeinen und der Ueberempfindlichkeit gegenüber Proteinen im besonderen werden wir sehen, dass ein inniger Zusammenhang zwischen der Ueberempfindlichkeit und der Immunität besteht, dass ein Organismus gerade durch sein Immunsein gegenüber einer bestimmten Gruppe von Proteinen die Ursache in sich trägt, dass der Organismus bei einem erneuten Einführen dieser Proteine getötet oder bedeutend geschädigt werden kann. Diese Schädigung oder dieses zu Grunde Gehen ist nur ein zufälliger, nebensächlicher Umstand, hat nichts mit dem Wesen oder mit dem Grad der Immunität dieses Organismus zu tun. Denn wir werden sehen, dass ein einem bestimmten Proteinstoffe gegenüber immuner Organismus reaktive Fermente bildet, welche bei einer erneuten Einführung dieses Proteinstoffes diesen sehr schnell in seine Componenten zerlegt.

Das Auftreten anaphylaktischer Erscheinungen hängt ab:
1. Von der Giftigkeit der Zerlegungsprodukte des Antigens.
2. Von dem Orte, an dem die reaktiven Fermente sich befinden.

Nun hängt die Möglichkeit, dass der Organismus bei dieser Zerlegung Schaden nimmt, in der Hauptsache von zwei Dingen ab: In erster Linie nämlich ist es nötig, dass dabei heftig chemisch wirkende Gifte frei werden, welche vor allem dann intensive Schädigungen auslösen werden, wenn sie in hinreichender Konzentration in den für das Leben wichtigsten Zentra entstehen. Es wird dies vor allen Dingen dann der Fall sein, wenn die reaktiven Fermente mit be-

stimmten Teilen des zentralen Nervensystems einen Zustand fester Auflösung geschlossen haben, welcher Umstand dann zur Folge haben wird, dass das aufs neue eingeführte Substrat gerade in den Teilen des zentralen Nervensystems zerlegt werden wird — was wieder eine maximale Konzentration der frei werdenden chemischen Gifte im Gewebe mit sich führt — deren Schädigung ein Fortbestehen des Lebens unmöglich macht. Diese Ueberempfindlichkeit als Aeusserung einer erworbenen Immunität ist sehr verbreitet und ist auch bei der Tuberkulose vorhanden. In jüngster Zeit ist aus den Untersuchungen Römers und anderer Forscher deutlich geworden, dass ein einmal mit tuberkulösem Material infizierter Organismus einen bestimmten Grad von Immunität erwirbt, der bis zu einer gewissen Höhe unabhängig von dem Verlaufe des Infektionsprozesses ist. Dieser Grad von Immunität ist die Ursache, dass der infizierte Organismus auf eine Reinfektion anders reagiert als ein von den betreffenden Infektionskeimen angegriffener Organismus. Die Reaktion des tuberkulösen Organismus auf die verschiedensten Tuberkuline, auf tote und lebende Tuberkelbazillen ist eine Aeusserung dieser Immunität.

Dass wirklich die einfache Zerlegung des aufs neue eingeführten Materials durch die reaktiven Fermente die Ursache der dabei auftretenden klinischen Krankheitserscheinungen ist, kann das Tierexperiment deutlich beweisen. Die verschiedensten hydrolytisch zerlegenden Stoffe, Säuren, Alkalien, proteolytische Fermente, besser Proteine oder Proteide (wie Fischer sagt) zerlegende Fermente sind im stande, in vitro die Proteine zu zerlegen, und aus den von Fischer und seiner Schule angestellten Untersuchungen

wissen wir, dass diese Zerlegung von allen diesen tätigen Produkten in derselben Weise geschieht. Ist also die oben und bei der Besprechung der Serumkrankheit und Serumüberempfindlichkeit dargelegte Auffassung die richtige, dann müssen auch obengenannte Einflüsse in vitro chemische Produkte aus den Proteinen und Proteiden frei machen können, welche im stande sind, bei dem noch nicht vorbehandelten Tiere dieselben klinischen Krankheitserscheinungen hervorzurufen, welche das vorbehandelte Tier nach wiederholtem Einführen des Antigens aufweisen kann.

Anaphylaktische Erscheinungen hervorgerufen durch in vitro entstandene Zerlegungsprodukte des Tuberkuloproteins.

Um nun den Beweis zu erbringen, dass wirklich die Zerlegungsprodukte des Tuberkelbazillus im stande sind, die sogenannten Reinjektionserscheinungen, welche wir bei einem wiederholten Einführen tuberkulösen Materials bei anaphylaktischen Tieren auftreten sehen, verursachen zu können, verfahren wir in folgender Weise.

Eine Reinkultur avirulenter, also nicht toxinsezernierender Tuberkelbazillen wird nach der Buchner'schen Methode der Zymasebereitung im Achatmörser mit Quarzsand fein zerrieben; dieses Material zieht man hierauf mit schwach alkalischer physiologischer Salzlösung aus, befreit es zuerst durch einen papiernen Filter von den gröberen Partikelchen und hierauf durch sterile Filtration mittelst einer Chamberlandkerze von den feinsten Teilchen, bringt alsdann die Flüssigkeitsmasse in einen Kolben und impft sie mit einem Mikroorganismus, dessen proteolytische Wirkung man mit Sicherheit hat nachweisen können. Zu verschiedenen Zeiten wird nun mittelst einer Pipette ein Teil der Flüssigkeit ausgehoben, filtriert und in einer geringen Menge bei einem Pferde in die Vena jugularis eingeführt. Wir sehen alsdann

bei diesem Pferde dieselben Krankheitserscheinungen auftreten, deren Entstehung wir auch bei einem Pferde wahrnehmen können, das bereits ein oder mehrere Male intravenös mit Tuberkelbazillen oder Proteinen, die von ihnen herrührten, intravenös geimpft wurde. Wiederholen wir jedoch beim Hunde, der auch während des Immunisierungsprozesses die Erscheinung der Anaphylaxie nicht oder in viel geringerem Maasse zeigt, dasselbe Experiment und spritzen wir ihm intravenös eine ziemlich grosse Menge Zersetzungsprodukte ein, so sehen wir keine nennenswerten klinischen Erscheinungen auftreten. Nur das anaphylaktische Tier ist empfindlich für diese Zerlegungsprodukte.

Anaphylaktische Erscheinungen, die durch Zersetzungsprodukte von Sera in vitro hervorgerufen werden.

Leicht lässt sich ebenbeschriebenes Experiment mit den Zersetzungsprodukten von Sera wiederholen. Lassen wir Pferdeserum in vitro durch proteolytisch wirkende Mikroben zerlegen und spritzen wir in regelmässigen Zeiträumen Versuchstieren von diesem Material ein — Versuchstieren, welche gegenüber Pferdeserum anaphylaktisch gemacht werden können — so sehen wir, dass das Material in einem gewissen Augenblick während des Wachstums der proteolytisch zerlegenden Mikroorganismen in hohem Grade giftig geworden ist, und dass es einen anaphylaktischen Shock zu stande bringen kann. Wie aus den Protokollen der Experimente ersichtlich ist, bemerken wir, dass die Giftigkeit des obenbeschriebenenen Materials an bestimmte Produkte gebunden ist, welche vorübergehend in diesem Material vorkommen, d. h. mit anderen Worten, dass die proteolytisch wirkenden Mikroorganismen aus ihrem Substrat Stoffe frei machen, welche nicht giftig sind, dass bei der weiteren Zerlegung oder Zersetzung die giftigen Produkte auftreten,

dass schliesslich das Material seine Giftigkeit wieder verliert, indem diese giftigen Produkte weiter von den Fermenten der Mikroben abgebrochen werden.

Will man ein Versuchstier gegen die Proteine der Tuberkelbazillen immunisieren, so kann man dazu verwenden: tote Tuberkelbazillen, künstlich aus den Tuberkelbazillen erhaltene proteinhaltende Produkte oder aber die lebenden Mikroorganismen selbst. Verfolgen wir eine flüssige Kultur von Tuberkelbazillen, so sehen wir, dass die Mikroorganismen sich wie ein stark gefurchtes Fell oder Häutchen auf der Oberfläche des Nährbodens entwickeln. Endlich hat die Kultur den Höhepunkt der Vitalität erreicht, die Gruppe geht ein und die Stückchen der deckenden Haut senken sich. Lässt man eine solche Kultur geraume Zeit stehen, so ist sie nicht mehr für Ueberimpfurg geeignet, nicht mehr fähig dazu; ebensowenig gelingt es, aus dieser Kultur noch wieder eine Kultur lebender Mikroorganismen zu erhalten — die Tuberkelbazillen sind abgestorben. Derartiges Material kann man zur Immunisation benutzen. Die pathologischen Abweichungen, welche es hervorrufen kann, wurden bereits früher besprochen. Doch ist es durchaus nicht gleichgiltig, in welcher Weise man das Material bei der Immunisation benutzt. Wissen wir doch, dass jeder Proteinstoff, welcher Herkunft er auch sei, nach dem Absterben der Zellen, welche ihn geliefert haben, durch die sogenannte Selbstauflösung, die Autolyse, weiter zerlegt wird und dass auch hierbei wieder der teilende oder zerlegende Mechanismus derselbe ist wie bei der Einwirkung von Digestions- und reaktiven Fermenten. Spritzt man also eine Kultur von Tuberkelbazillen ein, welche so eben abgestorben ist, dann

spritzt man damit ein anderes Material ein, als wenn man eine Kultur von Mikroorganismen anwendet, welche geraume Zeit nach dem Absterben der Zellen stehen geblieben ist, bei der also die Autolyse eine mehr oder weniger intensive geworden ist.

Bei Immunisation mit toten Kulturen von Tuberkelbazillen ist die Möglichkeit vorhanden, dass man mit heterogenem Material immunisiert.

Diese Tatsache gibt uns also das Recht dazu, anzunehmen, dass man mit heterogenem Material arbeiten kann, wenn man bei der Immunisation mit toten Kulturen von Tuberkelbazillen arbeitet.

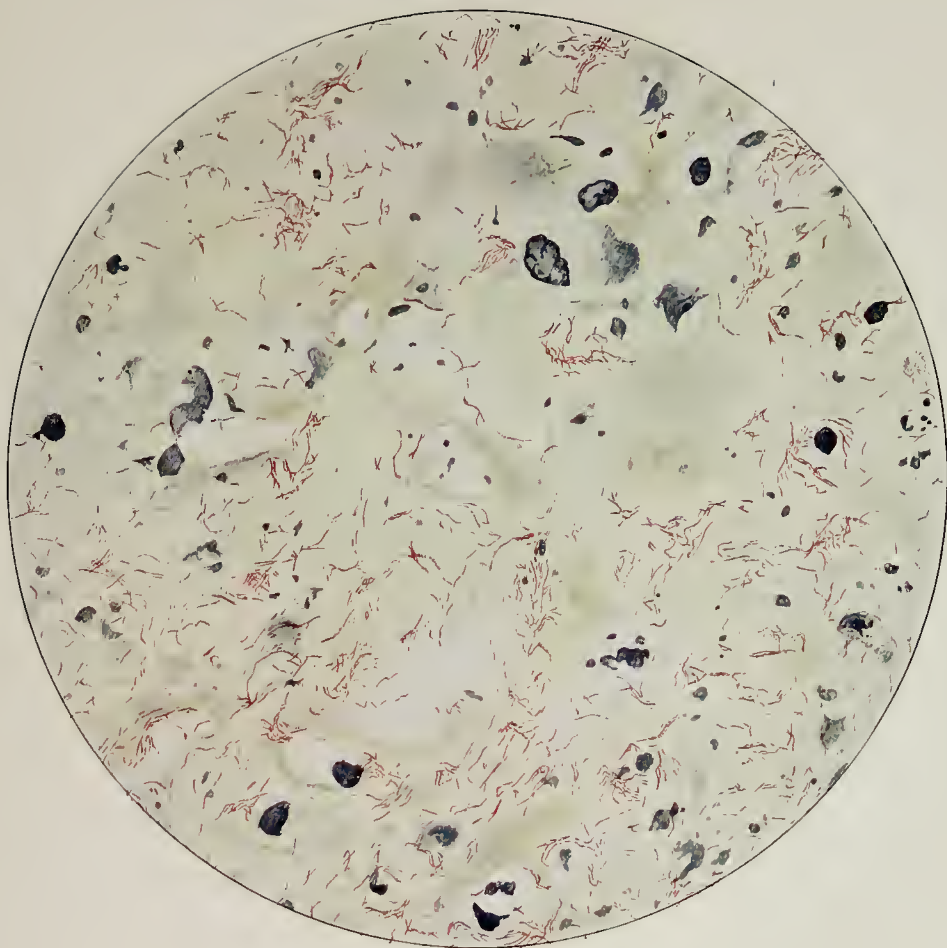
Anders ist es, wenn man bei der Immunisation von Produkten von Tuberkelbazillen ausgeht, namentlich dann, wenn diese auf mechanischem Wege aus den lebenden Zellkörpern erhalten worden sind, und wenn man ausserdem zur Verhütung der autolytischen Fermentwirkung diesen Produkten Stoffe hinzugefügt hat, die jene Wirkung unmöglich machen. Wenn man junge Kulturen von Tuberkelbazillen mit gleicher Virulenz mit Quarzsand mischt und bei sehr hohem Druck auspresst, und man benutzt alsdann das erhaltene Plasmin, wobei man in obenbeschriebener Weise die Autolyse verhütet hat, so wird man in der Regel mit homogenem Material experimentieren. Da, wo man jedoch in der Praxis sich zum Ziel gesetzt hat, lebende virulente Tuberkelbazillen in einem infizierten Organismus zu vernichten, da wird man gut tun, das Tier ebenfalls mit lebenden Mikroben zu immunisieren, wenn man zur Abtötung der Bazillen Serum von einem aktiv immunisierten Tier benutzen will.

Fig. VIII.



Kaninchen 324. Zweimal mit einem Zwischenraum von vier Tagen geimpft mit avirulenten Tuberkelbazillen. Darnach jeden zweiten Tag Injection mit Tuberkulotoxin. Gestorben nach 25 Tagen. S. Fig. X.

DOELEMAN, fec.



Kaninchen 324. s. Fig. VIII. *Praeparat aus Hylusdrüse.* Starke Entwicklung der Tuberkelbazillen mit mässigen Verzweigungen. Dieses mühevolle Praeparat wurde unter Leitung von Herrn Dr. JANSSENS, Unterdirector der hiesigen Irrenanstalt gezeichnet.

VAN DALEN, fec.

Die Immunisation des Versuchstieres mit lebenden Tuberkelbazillen.

Benutzt man zur Immunisation gegen Tuberkulose lebende Tuberkelbazillen ohne weitere Beimischung, so wird man sich erst zu fragen haben, was man nun wohl als Injektionsmaterial einführt und auf welche Weise der Organismus, der zu diesem Immunisierungsprozess benutzt wird, auf dieses Injektionsmaterial reagiert.

Tuberkelbazillen zeigen kein genügend emulsioniertes Material.

In der Regel wird man zur Immunisation Tuberkelbazillen benutzen müssen, welche in flüssigen Nährböden kein genügend emulsioniertes Material bilden und auch auf festen Nährböden keine Kulturen bilden, welche leicht homogen in indifferenten Flüssigkeiten suspendiert werden können. Man tut dann am besten, Kulturmaterial ohne Beimischungen vom Nährboden zu nehmen; dieses Material reibt man, indem man so wenig wie möglich Feuchtigkeit hinzufügt, während längerer Zeit in einem vollkommen glatten Mörser so fein wie möglich, ohne hierbei nennenswerten Druck auf das Material auszuüben. Hierauf wird allmählich Flüssigkeit in kleinen Mengen hinzugefügt und die erhaltene Flüssigkeit in einen hohen Zylinder oder ein Kelchglas gegossen. Grobe Partikelchen, welche vielleicht noch vorhanden sein sollten, sinken zu Boden. Man behält dann eine ziemlich homogene Flüssigkeit übrig, in der es nur sehr langsam zu einem teilweisen Niederschlag des suspendierten Materials kommt.

Legen wir uns also zuerst die Frage vor, warum die Tuberkelbazillen, welche doch von Natur aus keine eigene Beweglichkeit besitzen, so verhältnismässig leicht in Suspen-

Eine umhüllende Proteinschicht hält die Tuberkelbazillen in Suspension.

sion bleiben. Die Antwort auf diese Frage ist bereits von mehreren Seiten gegeben worden. In der Umgebung eines jeden Mikroorganismus und auch in der der Tuberkelbazillen befindet sich eine Zone ausgeschwitzten Proteinstoffes, der als Ursache des Suspensionszustandes angesehen werden muss. Wenn man also einzig und allein eine derartige Emulsion von Tuberkelbazillen zur Immunisation einführt, es sei intravenös, subkutan oder wo auch, so spritzt man Tuberkelbazillen und dazu ein bestimmtes Quantum Tuberkuloprotein ein. Diese Tatsache ist, wie wir später näher erläutern werden, für die praktische Immunisation derjenigen Versuchstiere, welche leicht anaphylaktische Erscheinungen zeigen, wie dies bei dem Pferde der Fall ist, von grösstem Gewichte.

Untersuchen wir erst einmal, welcher Unterschied zwischen einer Emulsion von Tuberkelbazillen besteht, die durch eine ausgeschwitzte Schicht Protein in Suspension gehalten wird, und zwischen einer Emulsion von Tuberkelbazillen, bei der diese Proteinschicht soviel wie möglich entfernt worden ist, wobei man also auch beim Immunisieren den Erscheinungen, welche auf Rechnung des freien Proteins gesetzt werden müssen, soviel wie möglich vorbeugt.

Versuche, die Proteinschicht zu entfernen, welche die Tuberkelbazillen umgiebt.

Von 5 gleichen Mengen Tuberkelbazillen wird die erste in einer bestimmten Menge physiologischer Salzlösung in oben beschriebener Weise emulsioniert, mit der zweiten Menge handelt man in gleicher Weise, der dritten fügt man eine gleiche Menge physiologischer Salzlösung plus eine geringe Menge Alkalien hinzu, die vierte Dosis erhält eine gleiche Menge destillierten Wassers als Zusatz, während schliesslich das fünfte Quantum emulsioniert wird in einer gleichen Menge

destillierten Wassers, dem man ebenfalls eine geringe Menge Alkalien hinzugefügt hat.

Die erste Menge wird als Kontrollmaterial benutzt und sich selbst überlassen. Die anderen vier bringt man in Zentrifugenröhren und wäscht sie gründlich. Diese Waschung wiederholt man vier Male und trägt dabei Sorge, dass so wenig wie möglich von dem Material verloren geht. Hierauf kommt dasselbe aufs neue in den Achatmörser und wird in diesem in obenbeschriebener Weise abgerieben mit der Flüssigkeit, mit der es zuvor behandelt worden war und dann aufs neue suspendiert. Bei diesen Experimenten kann man die folgende merkwürdige Erscheinung konstatieren. Während die Emulsion, welche man als Kontrollflüssigkeit benutzt, nur sehr langsam niederschlägt, die homogene Emulsion also während sehr langer Zeit intakt bleibt, ergeben die gewaschenen Tuberkelbazillen, namentlich diejenigen, deren Substrat man eine geringe Menge Alkalien hinzugefügt hat, viel schneller einen Niederschlag. Die ausgeschwitzte Proteinschicht, die als Ursache des Suspensionszustandes angesehen werden muss, war durch die wiederholte Waschung entfernt worden, und man hatte so die freien Bazillen erhalten, die nicht oder doch nur von sehr wenig Tuberkuloprotein umgeben waren.

Freimachen von umgebenden Tuberkuloprotein.

Vermischt man nun eine grössere Menge Tuberkelbazillen mit physiologischer Salzlösung, der man eine geringe Menge Alkalien hinzugefügt hat und zentrifugiert man diese Emulsion, so findet man, dass die zuerst erhaltene helle Flüssigkeit einen grossen Teil des die Tuberkelbazillen umgebenden Proteins enthält.

Mit den gewonnenen Flüssigkeiten behandeln wir nun zwei anaphylaktische Pferde, das sind also Pferde, die schon

Das umhüllende Tuberkuloprotein verursacht die anaphylaktische Shockwirkung, nicht die Tuberkelbazillen selbst.

einmal mit Tuberkelbazillen vorbehandelt worden waren. Dem ersten Tiere führen wir intravenös die durch das Zentrifugieren erhaltene tuberkuloproteinhaltige Flüssigkeit ein. Wir nehmen dann wahr, dass bei diesem Tier ziemlich schnell der anaphylaktische Shock, die anaphylaktische Erschütterung eintritt, den wir bereits früher beschrieben haben. Dem zweiten Tiere spritzen wir Tuberkelbazillen ein, die durch wiederholtes Zentrifugieren, mit alkalischem Material zum Waschen, soviel wie möglich von dem suspendierenden Protein befreit wurden; wir sehen keine oder nur wenige Erscheinungen von Ueberempfindlichkeit auftreten; das Tier verträgt eine viel grössere Menge Tuberkelbazillen als ein Tier, dem Mikroorganismen eingespritzt wurden, bei denen man die umgebenden Proteine zur Vorsorge nicht entfernt hatte.

Wir fragen uns jetzt, worauf diese verschiedene Reaktion beruht. Dass wirklich ein Pferd, dem reines Tuberkuloprotein eingespritzt wird — das sind also die unveränderten Baustoffe des Tuberkelbazillenkörpers — schnell mit anaphylaktischen Erscheinungen reagiert, ist ohne weiteres deutlich. Das reaktive Ferment ist ja bei diesem Pferde vorhanden und zwar, wie mit ziemlich grosser Sicherheit gesagt werden kann, in einem Zustande fester Lösung in für das Leben wichtigen Zentren. Das Substrat wird in aufgelöstem Zustande, also ausserordentlich geeignet für die fermentative Zerlegung oder Zersetzung, eingeführt, und die chemischen Produkte, welche das Bild der Vergiftung ins Leben rufen, werden in einem bestimmten Zeitraum frei. Was geschieht aber, wenn man bei einem anaphylaktischen Tiere gewaschene Tuberkelbazillen in das Gefässsystem einführt?

Die Auflösung in vitro durch Tuberkulose-Immunsera gelingt nicht.

Ebensowenig ist in dem immunisierten Versuchstier deutliche extrazelluläre Auflösung wahrzunehmen.

Das Serum des gegen Tuberkelbazillen immunisierten Tieres oder das Serum von Tieren, welche gegen Tuberkelbazillen eine grosse Unempfindlichkeit zeigen, ist niemals im stande, diese Tuberkelbazillen in vitro zur Auflösung zu bringen; nie auch hat man Gelegenheit gehabt, diese Auflösung in dem immunisierten Tiere wahrzunehmen, auf welche Weise man auch getrachtet hat, das PFEIFFER'sche Phänomen zu modifizieren. Führen wir also bei einem anaphylaktischen Tiere lebende Tuberkelbazillen intravenös ein, so liegt es bereits a priori auf der Hand, dass gut gewaschene Bazillen, die in ihrer Umgebung kein freies Protein mehr zeigen, nicht extrazellulär unter dem Einflusse der reaktiven Fermente zur Auflösung kommen. Die Frage ist, was geschieht dann wohl mit diesen Mikroorganismen? Wenn wir bei demselben Versuchstier, wir wählen dazu das Pferd, an beiden Seiten des Halses zwei Hautsäckchen machen und in das eine gut gewaschene Tuberkelbazillen bringen, in das andere eine gleiche Menge ungewaschenen Materiales desselben Stammes, so bemerken wir, dass nach einiger Zeit in beiden Hautsäckchen Phagozytose stattgefunden hat. Die gewaschenen Mikroorganismen sind viel stärker phagozytiert als das mit den ungewaschenen Exemplaren der Fall ist. Der weitere Verlauf der Phagozytose ist unabhängig von der Virulenz der Kultur. Hat man zu dem Experiment eine sehr virulente Kultur genommen, so werden allmählich die phagozytierenden Zellen in Degeneration übergehen, ohne dass es zu nennenswerten Veränderungen der Mikroorganismen selber kommt. Experimentierte man aber mit einer avirulenten Kultur, so wird man ebenfalls Auflösung und nachfolgende Degeneration der

Phagozyten auftreten sehen, die Mikroben dagegen fallen in Körnchen auseinander.

Die gewaschenen Tuberkelbazillen werden leichter phagozytiert als die ungewaschenen Mikroben.

Aus diesen Experimenten geht also deutlich genug hervor, dass der ungewaschene Tuberkelbazillus in seiner Umgebung Protein ausschwitzen kann, und dass diese ausgeschwitzten Proteine Stoffe vorstellen, die einen negativ chemotaktischen Einfluss auf die Leukozyten ausüben. Führt man also in das Gefässsystem eines anaphylaktischen Tieres, — eines mit Tuberkelbazillen vorbehandelten Organismus — ungewaschene Tuberkelbazillen ein, so werden die Fermente dieses Tieres die umgebenden Proteinstoffe zerlegen und die Gifte in Freiheit setzen, welche die Ursache der Anaphylaxie waren. Hatte man dahingegen diesem Tiere gewaschene Tuberkelbazillen eingespritzt, so hatte man diejenigen Produkte weggenommen, welche auf die Phagozyten einen negativ chemotaktischen Einfluss ausüben; die Mikroorganismen werden phagozytiert und gehen mit den Phagozyten, also unter Phagolyse, zu grunde.

Anaphylaktische Erscheinungen treten nicht auf, wenn die Auflösung gewaschener Tuberkelbazillen intrazellulär geschieht.

Wo wir nun aus früheren Versuchen wissen, dass die Gifte, die die Anaphylaxie verursachen, nur vorübergehend anwesend sind, da dürfen wir ruhig annehmen, dass der Zersetzungs- oder Zerlegungsprozess so lange innerhalb der Phagozyten, also intrazellulär verläuft, dass aus diesen Giften Verbindungen entstanden, die für den Organismus unschädlich oder wenigstens in viel geringerem Maasse schädlich sind.

Wir untersuchen jetzt ein Pferd, das bereits einmal mit einer grösseren Menge humaner Tuberkelbazillen behandelt worden war; — die Art und Weise, wie man die Tuberkelbazillen in den Körper einführt, werden wir gleich be-

sprechen. Wenn wir das Serum eines derartig immunisierten Tieres untersuchen, so sind wir im stande, zwei Eigenschaften dieses Serums nachzuweisen. Erstens können wir nämlich nachweisen, dass das Serum in dem Tuberkuloprotein, welches von gewaschenen Tuberkelbazillen herrührte, die Entstehung von Stoffen bewirken kann, welche bei nicht immunisierten Tieren anaphylaktische Erscheinungen zustande bringen können. Zweitens vermögen wir nachzuweisen, dass dieses Serum Tuberkelbazillen dermaassen verändern kann, dass sie leicht von Leukozyten in Hautsäckchen nicht immunisierter Tiere phagozytiert werden können.

Wir können jetzt mit mehr Aussicht auf Erfolg an die Beantwortung der Frage herantreten, auf welche Weise der Antikörper des Tuberkuloproteins wirkt und auf welche Weise man am leichtesten gegen dieses Protein immunisieren kann. Wie schon aus unseren verschiedenen früheren Darlegungen ersichtlich war, bildet das Tuberkuloprotein, befreit von dem eventuell damit vermengten Tuberkulotoxin, durch ein spezifisch antitoxisch wirkendes Serum für den tierischen Organismus ein stark wirkendes Gift, und es müssen darum auch eine Reihe klinischer Krankheitserscheinungen der Tuberkulose auf das Konto des Tuberkuloproteins geschrieben werden.

Bedeutung der negativ chemotaktischen Wirkung des Tuberkuloproteins.

Ausserdem sahen wir noch, dass das Tuberkuloprotein eine deutlich negativ chemotaktische Wirkung ausübt, und in der Proteinschicht, die die Tuberkelbazillen im lebenden Organismus umgiebt, lernten wir denn auch einen der Faktoren kennen, wodurch z. B. im Zentrum von Tuberkeln so wenig Leukozyten angetroffen werden, wodurch also auch der definitive Faktor, der für gänzliche Vernichtung des

Tuberkelbazillenkörpers sorgt, im infizierten Individuum eliminiert werden kann.

Alle diese Wirkungen können durch ein Ferment aufgehoben werden, das im stande ist, das umgebende Protein des Tuberkelbazillus zu vernichten, und dieses Ferment kann erhalten werden, wenn man das Versuchstier mit den Proteinstoffen der Tuberkelbazillen selber immunisiert.

Immunisation gegen das Tuberkuloprotein.

Bei diesem Immunisierungsprozesse nun verfährt man in folgender Weise. Eine grosse Menge Tuberkelbazillen wird in schwach alkalischer physiologischer Salzlösung suspendiert und nach einiger Zeit abzentrifugiert. Die obenstehende helle, klare Flüssigkeit wird einem Pferde intravenös eingespritzt und diese Injektion in Zwischenräumen von 2 Tagen dreimal wiederholt. Würde man diese intravenösen Injektionen noch lange Zeit fortsetzen, so bestünde die Möglichkeit, dass das Versuchstier inzwischen die reaktiven Fermente gebildet hätte, dadurch anaphylaktisch geworden wäre und dann bei einer folgenden Reinjektion an dem anaphylaktischen Shock zu grunde ginge. Sind also weitere Injektionen nötig um die Fermentkonzentration so hoch wie möglich zu steigern, so giebt man das Substrat subkutan, ohne dass man den durch die Injektion entstandenen Tumor mittelst Massage entfernt. Von hier aus wird das Material nur langsam aufgenommen, und es wirken die geringen aufgenommenen Mengen als Reiz zu weiterer Fermentsekretion.

Immunisation gegen die lebenden Tuberkelbazillen.

Schliesslich ist es noch wünschenswert, wie wir schon früher gesagt haben, gegen die lebenden Organismen selbst zu immunisieren. Dabei hat man jedoch zwei Schwierigkeiten Rechnung zu tragen. Der lebende Organismus, suspendiert zwischen Proteinstoffen, wirkt also selber im anaphy-

laktisch gewordenen Tiere als echter Proteinstoff und kann infolgedessen den Tod verursachen. Dieser Möglichkeit, wir sagten es schon, kann durch Entfernen des umgebenden Proteins vorgebeugt werden.

Das Pferd ist gegen experimentelle Tuberkulose äusserst empfindlich.

Es besteht jedoch eine andere nicht geringere Schwierigkeit, und das ist diese: Das Pferd, das von Natur im Vergleich zum Rinde so wenig tuberkulöse Abweichungen zeigt, ist so enorm empfindlich für experimentelle Tuberkulose. Geringe Mengen Tuberkelbazillen, diesem Tiere intravenös eingespritzt, können bereits eine disseminierte Lungentuberkulose hervorrufen. Man hat jedoch auch mit einer anderen Tatsache zu rechnen und zwar mit folgender: Die Erscheinung der sogenannten negativen Phase tritt beim Pferde in Bezug auf die Tuberkelbazillen ohne jeden Zweifel auf. Spritzt man einem Pferde eine geringe Menge Tuberkelbazillen ein und zeigt das Tier auch noch nach geraumer Zeit keine einzige klinische Krankheitserscheinung, so kann eine zweite Injektion von Tuberkelbazillen statt die Immunität dieses Versuchstieres zu steigern, es schnell an Tuberkulose zu grunde richten. Anaphylaktische Erscheinungen kann man auch bei diesen Tieren dann und wann auftreten sehen, doch stets in viel geringerem Maasse. Wir haben also bei der Immunisation zwei Begriffe streng zu scheiden: Überempfindlichkeit, das ist der Grad von Immunität, der die Anaphylaxie verursacht, und Kummulation, darunter ist zu verstehen die Erscheinung, dass eine bestimmte Menge Tuberkelbazillen bei einem Versuchstiere keine oder nur wenig Antistoffe erzeugt, dagegen das Tier in irgend welcher Weise weniger resistent gegen eine darauffolgende Injektion mit Tuberkelbazillen gemacht hat.

Die negative Phase bei der Immunisation gegen Tuberkulose.

Das Tier befindet sich in der negativen Phase. Die darauf folgenden Injektionen haben also bei einem schon teilweise immunisierten Tiere stets in der positiven Phase zu geschehen, und diese positive Phase führt die Schwierigkeit mit sich, dass man es mit einem anaphylaktisch gewordenen Versuchstiere zu tun hat. Man wird also in erster Linie wissen müssen, ob das Versuchstier sich in der positiven Phase befindet und zweitens hat man danach zu trachten, den anaphylaktischen Erscheinungen zu entgehen.

In der positiven Phase wurde das Pferd gegenüber dem Tuberkuloprotein anaphylaktisch.

Der Grad der Phagozytose als Indikator der positiven Phase.

Der beste, am deutlichsten sprechende Indikator der positiven Phase ist wohl der Grad der Phagozytose. Ein Tier, das sich in Bezug auf Tuberkuloproteine und Tuberkelbazillen selbst in der positiven Phase befindet, besitzt in seinem Serum Stoffe, welche die Aufnahme der Tuberkelbazillen in die Phagozyten erleichtern. Das Blut eines schon einmal behandelten Versuchstieres wird also zu bestimmten Zeiten untersucht werden müssen; diese Untersuchung nimmt man in der Weise vor, dass man Tuberkelbazillen der Einwirkung des Blutserums aussetzt, die Bazillen in ein Hautsäckchen bringt und die stattfindende Phagozytose vergleicht mit derjenigen, die sich bei demselben Tier in einem anderen Hautsäckchen nach Einführung von Tuberkelbazillen abspielt, welche nicht mit dem zu untersuchenden Serum vorbehandelt wurden. Findet man einen deutlichen, quantitativen Unterschied, so kann man annehmen, dass das Tier sich in der positiven Phase befindet; man kann dann mit Frucht eine zweite immunisatorische Injektion vornehmen. Bei dieser Injektion ist es von Belang, dass man gewaschene Tuberkelbazillen einführt. Zugleicherzeit wird man mit den zellfreien Proteinstoffen immunisieren. Die Injektion

mit dem gewaschenen Material findet ins Gefässsystem statt. Injektion der Proteinstoffe ins Gefässsystem hat man zu vermeiden, da die Möglichkeit des Auftretens eines anaphylaktischen Stosses (Erschütterung) sehr gross ist.

Die Injektion wird man subkutan vornehmen müssen. Bei der Reinjektion des Tuberkuloproteins unter die Haut wird man erstens den Ort zu berücksichtigen haben, an dem die Reinjektion stattfindet, zweitens die Menge des eingespritzten Materials und drittens die Konzentration dieses Materials. Nach meiner Erfahrung tut man am besten, als Ort für die Reinjektion das Unterhautbindegewebe des Halses zu nehmen. Die Menge des eingespritzten Materials ist ein wichtiger Faktor, und nur nach langdauerndem Experimentieren auf empirischem Wege ist es möglich, diese Menge festzustellen.

Die Bedeutung der Konzentration des eingespritzten Turberkuloproteins.

Ein anderer äusserst wichtiger Faktor is ferner die Konzentration des Materials. Als Regel hat man anzunehmen, dass das konzentrierte Material, wird es einem bereits vorbehandelten Versuchstiere eingespritzt, Veranlassung zum Auftreten starker, lokaler Infiltrate geben kann, welche anfangen zu erweichen und zu einer Abscesbildung führen. Sehr stark verdünnte Proteinauflösungen werden ganz leicht resorbiert, und eine Menge Protein, die, aufgelöst in einer geringen Menge Flüssigkeit, ohne jeden Zweifel zur Abscesbildung Veranlassung geben würde, wird, löst man sie in einer grossen Menge Flüssigkeit auf, leicht resorbiert werden.

IV. UEBER ANAPHYLAXIE UND SERUMKRANKHEIT.

Heterogen-Serum, wie das Anti-Diphtherie-Serum wirkt wie ein Gift.

Verhältnismässig kurze Zeit, nachdem von Behring sein antitoxisch wirkendes Diphtherieserum hergestellt hatte und während bereits von einer grossen Anzahl von Kliniken über günstige Resultate berichtet worden war, kam von verschiedenen Seiten die Mitteilung, dass das augenscheinlich so unschuldige antidiphtheritische Pferdeserum nicht unter allen Umständen als ein für den Organismus vollkommen indifferenter Stoff eingebracht werden könne. Man stellte fest, dass bereits eine einmalige Injektion einer wenn auch geringen Menge Anti-Diphtherieserum Krankheitserscheinungen veranlassen konnte, welche zwar nicht den behandelten Organismus vernichteten, aber doch im stande waren, demselben in grösserem oder geringerem Maasse zu schaden. Bald jedoch erfuhr man, dass das Einführen eines solchen Serums beim zweiten oder dritten Male diese obengenannten Krankheitserscheinungen in erster Linie viel schneller und in zweiter Linie viel heftiger hervorrufen konnte, so heftig, dass in einigen Fällen ein in derartiger Weise behandelter Organismus zu Grunde gerichtet wurde.

Statistische Untersuchungen von Goodale und Currey über die Serumkrankheit.

Zur Illustrierung diene, dass obengenannte Erscheinungen noch vor einigen Jahren von zwei englischen Forschern bei einer grossen Anzahl mit Diphtherieserum behandelter Patienten wahrgenommen wurden, nachdem bereits vor ihnen andere dasselbe festgestellt hatten. GOODALE stellte fest, dass sich unter 90 Diphtheriekranken, welche zweimal mit Anti-Diphtherie-Serum geimpft worden waren, bei verschiedenen Individuen ernste reaktive Erscheinungen entwickelten. CURREY veröffentlichte eine Statistik über 145 Fälle, in denen ebenfalls mit Diphtherieserum behandelt worden war, wobei eine grosse Anzahl Patienten auf eine zweite oder eine folgende Injektion desselben Serums mit ernsten Krankheitserscheinungen reagierten.

Marfan findet Serumkrankheit nach Behandlung mit Diphtherieserum.

Tuffier nach Tetanusserum-Behandlung.

Der Franzose MARFAN konnte dasselbe feststellen bei Patienten, die mit dem von ROUX hergestellten Serum behandelt worden waren, und bei TUFFIER findet man angegeben, dass die prophylaktische Behandlung mit dem von Pferden stammenden Tetanus-Serum ebenfalls dieselben Krankheitserscheinungen zum Vorschein zu rufen vermag.

Der Anaphylaxiebegriff.

Alle Krankheitserscheinungen, die unter dem Einfluss des ein oder mehrere Male verabreichten Immunserums entstehen, fasst man zusammen unter dem Namen Serumkrankheiten. Der Zustand, in dem sich ein Organismus befindet, nachdem er zuvor mit irgend einem Serum behandelt worden war, und infolge dessen er für eine folgende Injektion desselben Serums bedeutend empfindlicher geworden ist als dies bei der ersten Injektion der Fall war, führt den Namen Anaphylaxie. Schon sehr bald konnte man feststellen, dass dieser Zustand von Ueberempfindlichkeit gegenüber einem bestimmten eingeführten Stoffe nicht nur vor-

handen war bei den verschiedenen Sera, doch dass er beim Einführen eines jeden Proteinstoffes entstehen konnte, wenn dieser Proteinstoff nur im stande war als Antigen in dem Organismus zu wirken, d. h., wenn der Organismus auf das Einführen dieses Proteinstoffes nur mit der Bildung seiner eigentümlichen, fermentartig wirkenden Anti-Stoffen reagierte. Hühnereiweiss, eiweisshaltige Extrakte aus verschiedenen Organen, das Kasein der Milch, die aufbauenden Proteinstoffe des Bakterienkörpers, (ob diese Bakterien für den behandelten Organismus unschuldig waren oder nicht änderte an der Tatsache nichts), alle diese Stoffe können als Antigen wirken und den Organismus überempfindlich machen gegenüber dem aufs neue eingeführten Antigen: ihn in einen Zustand von Anaphylaxie versetzen. Zwei Forscher vor allem sind es gewesen, welche bei dem Tierexperiment diesen Zustand der Anaphylaxie nachgewiesen haben.

Proteinstoffe die als Antigen wirken können, also Antikörper entstehen lassen, können Anaphylaxie ergeben.

Untersuchungen über Anaphylaxie von Arthus.

Im Jahre 1903 machte ARTHUS die Mitteilung, dass Tiere, welche einige Male mit einem der Art fremden Eiweiss behandelt wurden, eine Reihe von Krankheitserscheinungen zeigten. Spritzt man bei Kaninchen intravenös, subkutan oder intraperitoneal Pferdeserum ein, — es ist ganz gleichgiltig, ob man hierfür frisches oder altes Serum, erhitztes oder nicht erhitztes wählt — so findet man, dass die erste Injektion dieses Serums weder lokale noch allgemeine Erscheinungen verursacht. Wenn man jedoch nach einer bestimmten Zeit die Injektion wiederholt, so kommen die Krankheitserscheinungen zum Vorschein. Spritzt man z. B. einem Kaninchen einige Tage hintereinander 5 ccm. Pferdeserum ein, so sieht man, dass die Resorption nach der ersten Injektion flott und schnell vor sich geht.

Die erste Injektion ruft keine lokalen Erscheinungen hervor; eine folgende vermag dies wohl; die Resorption geschieht langsamer.

Bei einer folgenden Injektion jedoch entsteht an der Einspritzungsstelle ein weiches Infiltrat, das in der Regel zwei oder drei Tage zu seiner Resorption nötig hat. Bei jeder folgenden Injektion fühlt sich das reaktiv entstandene Infiltrat härter, mehr ödematös an, und die Resorption erfolgt langsamer. Setzt man die Injektionen fort, so bemerkt man, dass das Infiltrat nicht mehr zur Resorption kommt, dass sich jedoch an der Stelle eine sogenannte aseptische Nekrose zu entwickeln beginnt, welche nur sehr langsam unter Narbenbildung heilt. Von Arthus schon wurde angegeben, dass diese Reaktion streng spezifisch war, dass sie nur auftritt, wenn man die Injektionen mit dem Serum ausführt, welches auch zur ersten Injektion benutzt wurde. Zugleich konstatierte er eine Tatsache von grossem, praktischem Werte, eine Tatsache, die darum schon von so allgemeinem Interesse ist, da gegenwärtig von mancher Seite behauptet wird, dass Immunserum, welches bis auf hohe Temperatur erhitzt worden ist, nicht im stande sei, die sogenannten Reinjektionserscheinungen hervorzurufen.

Milch, die bis auf 110° erhitzt wird, kann auch Reinjektionserscheinungen hervorrufen.

Arthus jedoch fand, dass die unter die Haut gegebene Einspritzung mit Milcheiweiss, welches vorher bis auf 110° erhitzt worden war, ebenfalls bei Versuchstieren den Zustand der Ueberempfindlichkeit zum Vorschein rufen kann. Ferner wurde von ihm festgestellt, dass das Auftreten des anaphylaktischen Zustandes nicht an eine bestimmte Tierart gebunden war, sondern dass ausser Kaninchen auch Meerschweinchen, Ratten und Vögel dieselbe Erscheinung zeigen. Mit grosser Genauigkeit wurde schon von ihm angegeben, wie Kaninchen reagieren, wenn man bei ihnen, nach dem sie zuvor durch Injektionen unter die Haut anaphylaktisch

gemacht worden waren, die Reinjektion mit einer geringen Menge Material in die Ohrvene vornahm. Sehr bald nach der Einspritzung zeigt das Versuchstier die folgenden Erscheinungen:

Die Erscheinungen, die durch Reinjektion im Gefässsystem hervorgerufen werden.

Fast unmittelbar nach der Einspritzung beginnt es mit dem Kopfe zu schütteln und zeigt deutliche Angstzustände. Das Atemholen wird allmählich frequenter, bis es endlich 200—250 beträgt. Urin und Faeces gehen spontan ab. Danach legt sich das Tier nieder, es tritt ein Zustand von Apnoe ein, man sieht deutlichen Exophthalmus zur Entwicklung kommen, und nach einigen Minuten stirbt es. Die Obduktion ergiebt Herzstillstand in Systole und ein Flüssigbleiben des Blutes. Eine ganze Anzahl Forscher haben später diese von Arthus angestellten Experimente vollkommen bestätigt.

Untersuchungen von Theobald Smith bei Caviae, welchen vor der Titration des Diphtherietoxins Immunserum eingespritzt wurde.

Theobald Smith hat kurze Zeit darauf ebenfalls die eben beschriebenen Erscheinungen festgestellt; doch bei ihm war es ein zufälliger Fund, den er bei Untersuchungen über die Titration des Diphtheriegiftes machte. Denn bei dieser Titration spritzt man Caviae unter die Haut ein mit einer steigenden Menge Anti-Diphtherie-Serum vermischte konstante Menge Diphtheriegiftes ein. Von Smith wurde nun festgestellt, dass Meerschweinchen, die bereits einmal zu einer derartigen Untersuchung benutzt worden waren, sich für eine zweite Untersuchung als unbrauchbar geworden erwiesen. Wurden sie ein zweites Mal mit einer Menge obengenannter Mischung eingespritzt, so gingen sie schnell auf die schon beschriebene Weise toxisch zu Grunde. Auch hier werden die Versuchstiere unruhig, sie fangen an durch ihren Käfig zu rennen; es tritt Entleerung

von Blase und Darm auf. Danach kommt es zur Entwicklung von Krämpfen mit grösserer oder geringerer Intensität, Atem und Herzschlag werden sehr frequent, und ein grosser Teil der Tiere geht nach Verlauf von kürzerer oder längerer Zeit zu Grunde.

Wiederholung und Ausdehnung der Smithschen Untersuchungen durch Otto.

In dem Ehrlichschen Laboratorium konnte später von Otto festgestellt werden, dass diese Erscheinungen nichts zu tun hatten mit dem zuvor eingeführten Diphtherietoxin, sondern dass sie einfach in das Symptomenbild der Anaphylaxie eingeordnet werden müssen, die bei den Versuchstieren durch die erste Injektion des anti-diphtheritisch wirkenden Pferdeserums zum Vorschein gerufen worden war. Eine einmalige Injektion mit normalem Pferdeserum hatte die Caviae ebenfalls unfähig für eine neue Toxintitration gemacht.

Wie oben schon gesagt, blieben die Untersuchungen über Anaphylaxie nicht auf die Blut- und Organ-Eiweisse der zur Immunisation benutzten Tiere beschränkt, sondern wurden auf andere für die Immunisation ebenfalls wichtige biologische Produkte ausgedehnt.

Anaphylaxie infolge Einspritzung mit Bakterienprodukten.

Rosenow und Anderson sahen anaphylaktische Erscheinungen auftreten, nachdem sie Extrakte von Coli- und Diphtheriebazillen, dann den Mikroorganismus des Milzbrandes und sogar vollkommen unschädliche Schimmel- und Heubazillen eingeführt hatten.

Lässt man zwischen der ersten und zweiten Injektion obengenannten Materials einige Tage Zwischenraum, so kann man bei dieser zweiten Injektion ein Krankheitsbild auftreten sehen, das analog demjenigen ist, welches wir oben schon bei den Serumkrankheiten beschrieben haben.

Auch Tuberkelbazillen sind im stande, deutliche Reinjek-

Auch Tuberkelbazillen können deutliche Reinjektionserscheinungen hervorrufen.

tionserscheinungen hervorzurufen, und die Erscheinungen, welche unter dem Namen Tuberkulinreaktion bekannt sind, müssen zum Teil als Reinjektionserscheinungen aufgefasst werden. So hat Courmont festgestellt, dass Meerschweinchen bei einer Injektion mit Tuberkelbazillen schnell zu Grunde gehen können, wenn sie vorher mit Filtraten von Tuberkelbazillenkulturen behandelt worden waren. Auch hat man festgestellt, dass mittelst absoluten Alkohols aus Tuberkelbazillen ein Stoff extrahiert werden kann, der, wird er unter die Haut eingeführt, Versuchstiere für eine darauffolgende Injektion mit Tuberkulin empfindlich macht.

Eine kleine reinjizierte Dosis des Antigens ruft leichter Anaphylaxie hervor als eine grosse.

Eine sehr merkwürdige Tatsache ist von den verschiedenen Untersuchern in Bezug auf die Anaphylaxie festgestellt worden, und zwar folgende: Man sieht vor allem dann foudroyante anaphylaktische Erscheinungen auftreten, wenn man bei der Reinjektion eine nicht zu grosse Dosis des anaphylaktisch machenden Antigens einführt. Mit der Zunahme der Quantität der zweiten Injektion nimmt die Intensität der Krankheitserscheinungen ab; es kann sogar vorkommen, dass ein anaphylaktisches Tier, das auf eine geringe Dosis mit ernsten Erscheinungen reagiert, nach der Einführung einer sehr grossen Dosis desselben Materials keinerlei Symptome zeigt. Es ist also für die gesamte Immunitätslehre, vor allem aber für die praktische Anwendung der Immunsera von grösster Bedeutung, zu wissen, auf welche Weise die Anaphylaxie entsteht und wie man ihre Symptome zu erklären hat.

Unter Anaphylaxie versteht man einen Zustand von Ueberempfindlichkeit gegenüber einem Proteinstoffe, in welchem sich ein Organismus befindet, der bereits ein oder mehrere

Der Anaphylaxiebegriff und die Erklärung der Symptome der Anaphylaxie.

Male mit diesem selben Stoffe behandelt worden war. Die Krankheitserscheinungen, welche bei dieser wiederholten Behandlung auftreten, werden von verschiedenen Verfassern auf verschiedene Weise erklärt. Wir wissen, dass in dem Organismus, der mit einem bestimmten Proteinstoffe behandelt wurde, ein fermentartiger Stoff entsteht, der in dem für die Behandlung benutzten Antigen ein Präzipitat bewirken kann, das sogenannte Präzipitin. Es lag also auf der Hand, bei der Erklärung der anaphylaktischen Erscheinungen diesen Präzipitinen Rechnung zu tragen.

Die Erklarung Hamburgers und Moros. Die Präzipitine rufen durch capilläre Embolien die Anaphylaxie hervor.

Hamburger und Moro haben denn auch die Hypothese aufgestellt, dass ein in den anaphylaktischen Organismus eingeführtes Antigen ein Präzipitin hervorrufe, das mit der zweiten Dosis eingeführten Antigens ein Präzipitat ergebe, welches durch capilläre Embolien die anaphylaktischen Erscheinungen verursache.

Obwohl diese Erklärung erst von verschiedenen Untersuchern angenommen wurde, schienen spätere Beobachtungen gelehrt zu haben, dass zwischen der präzipitierenden Kraft des Blutserums eines Tieres, das bereits einmal mit einem Proteinstoffe behandelt wurde, und der Intensität der anaphylaktischen Krankheitserscheinungen, welche dieses Tier aufweist, wenn es ein folgendes Mal mit demselben Proteinstoffe eingespritzt wird, kein Verband bestehe. Auf Grund dessen haben denn auch Otto und andere Untersucher gemeint, den Präzipitinen bei der Anaphylaxie keine Rolle zuschreiben zu müssen.

Eine zweite Erklärung ist die von Gay und Southard. Diese Untersucher berichten, dass bei der ersten Injektion eines artfremden Eiweisses dieses Eiweiss nicht total abge-

Die Erklärung der Anaphylaxie von Gay und Southard.

bröckelt wird, sondern dass ein unabgebröckelter Rest unverändert in der Cirkulation zurückbleibt. Dieser Rest nun, den sie Anaphylaktin nannten, wirkt eine Zeit lang auf verschiedene Zellkomplexe, wodurch diese nach der Meinung beider Forscher eine abnormale Affinität gegenüber dem zur Injektion benutzten Eiweiss erhalten sollen. Diese Empfindlichkeit solle dann, wenn der Proteinstoff zum zweiten Male eingebracht wurde, den sogenannten anaphylaktischen Stoss hervorrufen.

Die Anaphylaxie kann durch das Serum passiv übertragen werden.

Schon geraume Zeit war es bekannt, dass das Serum eines anaphylaktischen Tieres, welches einem nicht vorbehandelten Tiere eingespritzt wurde, im stande war, auch dieses Tier gegenüber dem gleichnamigen Proteinstoffe anaphylaktisch zu machen. Dabei spritzt man also nach Gay und Southard dem normalen Tiere das obengenannte reizende Anaphylaktin ein.

Die Erklärung der Anaphylaxie von Richet.

Eine dritte Erklärung endlich gab Richet. Richet nimmt an, dass ein bestimmter Stoff in dem anaphylaktisierenden Eiweiss einen anderen Stoff in dem zur Immunisation benutzten Organismus erwecke.

Den als Antigen wirkenden Stoff nennt er Congestion, das Reaktionsprodukt Toxogenin. Diese beiden Produkte treten bei der Reinjektion mit einander in Wechselwirkung und als deren Aeusserung wird ein Gift frei, das sogenannte Apotoxin, das als ein sehr stark wirkendes Serumgift die anaphylaktischen Erscheinungen zum Vorschein rufe.

Die Erklärung der Anaphylaxie von Besredka.

Eine Theorie, welche in letzter Zeit mehr und mehr Anhänger gewinnt, ist die von Besredka. Besredka nimmt an, dass in den anaphylaktisch machenden Eiweissstoffen zwei Stoffe nebeneinander vorhanden seien. Bei der ersten

Injektion trete ein Stoff in Tätigkeit, der während des Inkubationsstadiums ein Reaktionsprodukt hervorrufe. Dieses Reaktionsprodukt trägt den Namen Sensibilisin, das Produkt der Eiweissstoffe, welches das Sensibilisin hervorruft, heisst Sensibilisinogen. Das Sensibilisin zirkuliert zu einem grossen Teile im Blute. Hierdurch wird also das passive Uebertragen der Anaphylaxie erklärt; der andere Teil dagegen ist an die Zellen gebunden. Bei der zweiten Injektion tritt der andere Stoff in Tätigkeit. Dieser andere Stoff unterscheidet sich von dem Sensibilisinogen durch seine geringe Resistenz gegenüber Erwärmung. Er führt den Namen Anti-Sensibilisinogen. Durch die Vereinigung dieses Anti-Sensibilisinogens mit dem Sensibilisinogen, das sich innerhalb von Organencentra befindet, die für das Leben wichtig sind, — vor allem spielt hier das Nervensystem eine grosse Rolle — werden die anaphylaktischen Erscheinungen hervorgerufen. Dass es vornehmlich die Zellen des zentralen Nervensystems sind, welche bei der Anaphylaxie eine grosse Rolle spielen, wird von BESREDKA deutlich nachgewiesen. Bei Reinjektion in Narkose bleiben die Erscheinungen aus.

Van Calcars Erklärung der Anaphylaxie.

Schon früher habe ich danach gestrebt, eine weniger komplizierte Erklärung der Erscheinung der Anaphylaxie zu geben, da ich der Meinung bin, dass man es bei der Anaphylaxie doch mit einer gewöhnlichen Präzipitationsreaktion zu tun habe. Und vor einiger Zeit hat auch FRIEDBERGER in einem Artikel: „Critiek der theorieën over de anaphylaxie" getrachtet, die Anaphylaxie zurückzuführen auf das uns so gut bekannte Immunitätsphänomen der Präzipitation.

In meiner Monographie über Dialyse, Eiweisschemie und

Immunität bin ich zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir in dem Präzipitin einen Stoff zu sehen haben, der als ein reaktiver Antistoff nach Einführung eines Proteinstoffes entstanden ist.

Bei der Präzipitationsreaktion wird durch das Ferment, das Präzipitin, der Proteïnstoff zerlegt, und es entstehen Stoffe, welche das Globulin aus seiner Auflösung niederschlagen. Lässt man diese Reaktion innerhalb des tierischen Organismus vor sich gehen, so entstehen während der Einwirkung des Präzipitins auf den Proteinstoff allmählich Zersetzungsprodukte, unter denen einzelne sind, welche als exquisite Protoplasmagifte bekannt sind.

Wie schon erwähnt, hat Friedberger vor kurzem ebenfalls diese Meinung geäussert, jedoch eine Auffassung hinzugefügt, welche in Verbindung mit der Präzipitationsreaktion dazu bestimmt scheint, das Phänomen der Anaphylaxie auf eine einfache und befriedigende Weise zu erklären. Auch bei dieser Erklärung sieht man wieder, wie die alte geniale Auffassung Ehrlichs, welche er in seiner Seitenkettentheorie niedergelegt hat, wieder Hülfe geleistet hat, und wie auch hier wieder die Seitenketten-Theorie sich als eine sehr fruchtbare Hypothese erwiesen hat.

Proteinstoffe, die zum ersten Male eingespritzt werden, lassen sich tagelang im Gefasssystem nachweisen.

Wenn man bei einem bestimmten Versuchstier eine bestimmte Menge Proteinstoff intravenös einspritzt, so kann man mit Hülfe der Präzipitationsreaktion nachweisen, dass dieser Proteinstoff geraume Zeit im Organismus ungebunden in Zirkulation bleiben kann, mit andern Worten: die verschiedenen Organzellen zeigen bis dahin wenig Affinität gegenüber dem Proteinstoffe. Allmählich findet ein Binden statt, und es werden die Zellen, in denen es geschieht, zur

Produktion der Antistoffe gereizt. Diese Antistoffe können teilweise in die Zirkulation ausgeschieden werden, teilweise können sie an die Zellen gebunden bleiben, von denen sie produziert wurden. Diesen gebundenen und fest sitzenbleibenden Gruppen hat man den Namen sessile Receptoren gegeben. Oft schon sind nun bei mir Zweifel aufgestiegen, ob man, vor allem vom chemischen Standpunkte aus, an dem Begriffe „sessile Receptoren" festhalten dürfe. Namentlich ist dieser Zweifel sehr stark bei mir geworden beim Lesen einer der bedeutendsten Veröffentlichungen EHRLICHS auf dem Gebiete der Immunitätslehre.

Einführnng des Begriffes „Feste Auflösnng" in die Immunitätslehre von seiten Ehrlichs.

In dieser Arbeit über: „Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und Pharmakologischer Wirkung" zeigt sich EHRLICH als der erste, der den Begriff der sogenannten festen Auflösung in die Immunitätslehre eingeführt hat. Von dem genialen Forscher WITT wurde folgendes festgestellt:

Das Fluoreszieren des Rhodamins ist vom aufgelösten Zustande abhängig.

Das Rhodamin ist ein Farbstoff der in der Auflösung prächtig fluoresziert, in unaufgelöstem Zustande dagegen keine Spur dieser Erscheinung zeigt, wie fein man die Verteilung auch zu machen sucht. Tränkt man jedoch Seide mit diesem Farbstoff, so tritt sofort die Erscheinung der Fluoreszenz auf. Auf Grund dieser Wahrnehmung kommt WITT zu der Annahme, dass der Farbstoff mit den Fasern der Seide ein homogenes Gemenge bilde, d. h., in der Seide im aufgelösten Zustande vorhanden sei. Da nun die Fasern der Seide einen festen Stoff darstellen, hat man es hier zu tun mit dem Zustande, der von VAN 'T HOFF mit dem Namen feste Auflösung bezeichnet worden ist. Meiner Ansicht nach tut man am besten, auch bei der Immunitätslehre anzunehmen, dass ein bestimmter Immunstoff, der als Reaktions-

produkt entstanden ist, nachdem man einen Proteinstoff eingeführt hatte, zu einem Teile sich frei in der Zirkulation befindet, während er zu einem andern Teile in den Organen aufgehäuft ist und mit diesen Organen einen Zustand fester Auflösung eingegangen ist.

Die Bedeutung der pharmakologischen Verteilung.

Wenn wir, ich wähle hier wieder eines der EHRLICH'schen Beispiele, Anilin in Wasser auflösen, dann diese Mischung mit Aether schütteln, so geht alles Anilin in den Aether über. Lösen wir dagegen Resorcin in Wasser auf und schütteln diese Auflösung mit Aether, so wird das Resorcin sich über den Aether und das Wasser verteilen. Wir haben es hier also zu tun mit einer pharmakologischen Verteilung, bei der die Konzentration von der Art der aufgelösten Stoffe abhängig ist und von den beiden oder von mehreren Auflösungsmitteln. Ein einziges Beispiel, das uns zeigt, von wie grossem praktischem Werte der Begriff der festen Auflösung für die Klinik der Intoxikationen ist.

Lässt man im System: Resorcin, Aether und Wasser die Menge eines der Lösungsmittel grösser werden, so nimmt notwendigerweise die Konzentration des aufgelösten Stoffes in dem anderen Lösungsmittel ab. Nehmen wir bei einer Intoxikation an, dass die Gifte sich teilweise in der Zirkulation in ungebundenem Zustande, teilweise im Gewebe der für das Leben wichtigen Zentra befinden, so wird die Verabreichung einer sehr starken Dosis Flüssigkeit, infolge deren die absolute Menge Flüssigkeit im Gefässsystem zunimmt, bewirken, dass jedesmal ein Teil des in fester Auflösung vorhandenen Giftes aus dem für das Weiterbestehen des Lebens wichtigen Organe in das Gefässsystem übergeht und so auf renalem Wege eliminiert wird.

Die Erklärung nun, welche sowohl von FRIEDBERGER als von mir über das Wesen der Anaphylaxie gegeben wird, besteht in folgendem:

Bei der Anaphylaxie gehen lebende Organismen infolge der Einwirkung chemischer Gifte auf Zentra zu grunde, die für das Weiterbestehen des Lebens notwendig sind. Bei einem anaphylaktischen Tiere findet man in der Zirkulation einen fermentartigen Stoff, der im stande ist, den Proteinstoff, welchen er hervorgerufen hat, sehr schnell zu zerlegen. Dabei werden Gifte frei, die den Organismus zu grunde richten, wenn sie in genügender Konzentration mit einem wichtigen Organ in Kontakt kommen. Diese Konzentration wird ihr Maximum erreichen, wenn der eingeführte Proteinstoff in dem für das Leben wichtigen Zentrum selbst von dem in fester Auflösung vorhandenen Ferment zerlegt wird.

Befinden die reaktiven Antikörper sich in dem Gewebe der für das Leben wichtigen Organe in Auflösnug, so kann bei Reinjektion der Organismus explosiv zu grunde gehen.

Befindet sich also das Ferment nicht oder nur zu einem kleinen Teile in der freien Zirkulation, so ist die Möglichkeit noch durchaus nicht ausgeschlossen, dass es sich nicht in fester Auflösung in einem der wichtigen Organe befindet. Das frei zirkulierende Protein wird gerade in dem Organ von dem Ferment angegriffen. Die Konzentration der frei werdenden Gifte erreicht ihr Maximum, und der Organismus geht explosiv zu grunde. Die von so vielen Forschern gegenüber der alten Auffassung HAMBURGERS und MOROS — der anaphylaktische Prozess wäre identisch mit der Präzipitationsreaktion — ins Feld geführte Tatsache, dass sehr oft zwischen der Konzentration der Präzipitine im Gefässsystem und dem heftigen Verlaufe der Anaphylaxie eine sehr grosse Inkongruenz besteht, diese Tatsache also ist

nicht genügend, die Auffassung der Anaphylaxie als eine Präzipitationsreaktion zu verwerfen.

Direkte Beweise für die Tatsache, dass wir die anaphylaktischen Reinjektionserscheinungen als eine Präzipitationsreaktion aufzufassen häben.

Dass wir es im Gegenteil bei der Anaphylaxie tatsächlich mit einer Präzipitationsreaktion zu tun haben, wird ohne weiteres aus folgendem deutlich. Wenn wir einen bestimmten Proteinstoff, z. B. normales Pferdeserum, in vitro durch ein spezifisches, Pferdeserum zerlegendes Präzipitin zerlegen lassen, und wir spritzen in regelmässigen, bestimmten Zwischenräumen Versuchstieren eine bestimmte Menge dieses Substrates ein, so sehen wir, dass direkt nach der Einwirkung des Präzipitins das Material nicht im stande ist, Versuchstiere zu töten, dass endlich ein Augenblick kommt, dass die Tiere deutliche anaphylaktische Erscheinungen zeigen, dass später die Fähigkeit, diese anaphylaktischen Erscheinungen hervorzurufen, wieder ganz oder zum Teile verloren geht. Hieraus folgt also, dass die aus dem Protein entstehenden Abbruchprodukte die Schuld an dem Auftreten der anaphylaktischen Erscheinungen tragen müssen, dass ferner die Endprodukte der Reaktion, die sehr einfach gebauten Polypeptiden und Aminosäuren keine exquisit giftigen Produkte für den tierischen Organismus bilden.

Die anaphylaktischen Gifte sind Nervengifte.

Die klinischen Erscheinungen sowohl, welche man bei der Anaphylaxie wahrnimmt, wie auch die Untersuchungen Besredkas und die Darlegung Friedbergers weisen darauf hin, dass das Gift, welches bei der Anaphylaxie eine Rolle spielt, für die Zellen des Zentralnervensystems ein exquisites Gift sein muss.

Daraufhin weist schon ohne weiteres das folgende Experiment. Falls wir nämlich bei dem soeben beschriebenen Versuche die Vorsichtsmaassregel treffen, die Zerlegungspro-

dukte des Proteinstoffes nicht intravenös einzuspritzen, wodurch sie sich über einen grossen Teil des Inhaltes des Gefässsystems verteilen und wodurch ihre Konzentration also eine ziemlich geringe wird, sondern sie direkt in die zuführenden Gefässe des Zentralnervensystems bringen, so treten die Erscheinungen der Anaphylaxie mit viel grösserer Heftigkeit auf, wir nehmen alsdann das wahr, was von verschiedenen Untersuchern die anaphylaktische Erschütterung genannt wird. Tiere, welche eine bestimmte Dosis des Giftes bei intravenöser Anwendung vertragen, ohne dass bemerkenswerte Krankheitserscheinungen auftreten, gehen ohne Ausnahme anaphylaktisch zu grunde, wenn man das Gift in die Carotis einführt, und dieses Zugrundegehen findet statt, während doch weder das Substrat, das ist der zur Immunisation benutzte Proteinstoff, noch das reaktive Ferment an sich im stande sind, bei intraarterieller Anwendung das Krankheitsbild der Anaphylaxie hervorzurufen.

Ich erlaube mir, hier noch auf einige Tatsachen hinzuweisen, welche auch Friedberger anführt, um seine Ansicht zu stützen, dass wir es bei der Anaphylaxie wirklich mit einem Präzipitationsprozess zu tun haben. Wir wissen, dass Eiweiss, welches bis auf 80° erhitzt wird, seine präzipitabele Eigenschaft verliert, seinen antigenen Charakter dagegen nicht, mit anderen Worten: mit diesem Eiweiss kann man Präzipitine hervorrufen und ebensogut kann man damit, wie dies Besredka nachgewiesen hat, Tiere anaphylaktisch machen. Ebenso wie die intravenöse Injektion eines bestimmten Proteinstoffes am besten im stande ist, eine grosse Menge Präzipitin hervorzurufen, so wird auch, wie dies von Rosenow und Anderson gezeigt worden ist, ein Tier

durch intravenöse Applikation eines Antigens leichter anaphylaktisch gemacht.

Uhlenhuth hat nachgewiesen, dass Verabreichung eines artfremden Eiweisses als Nahrungsstoff nicht Präzipitinbildung zur Folge hat, ebensowenig kann das Tier durch Verabreichung eines artfremden Eiweisses mit der Nahrung anaphylaktisch gemacht werden. Es ist eine Tatsache, dass Hunde auf die Einführung eines artfremden Eiweisses nicht durch Bildung von Präzipitinen reagieren und ebensowenig gelingt es, Hunde gegen Pferdeserum anaphylaktisch zu machen. Bei einem sehr grossen Material von Hunden, von dem ich bei meinen Untersuchungen über Tuberkulose Gebrauch machte, konnte ich folgendes feststellen: Anaphylaktische Erscheinungen zeigten sich während der Behandlung mit einem tuberkulösen Pferdeserum nur zweimal; in einem Falle deutlich, im anderen etwas weniger deutlich konnte das Serum der betreffenden Tiere im Pferdeserum ein Präzipitat hervorrufen.

Schliesslich noch folgendes. Behandelt man ein Tier mit dem Linsengewebe eines anderen Tieres, so wendet sich das entstandene Präzipitin gegen das Linsengewebe aller anderen Tierarten. Führt man bei Tieren, denen Linsengewebe einer Tierart eingespritzt worden war, Linsengewebe einer anderen Tierart intravenös ein, so kann man auch hier das Bild der Anaphylaxie wahrnehmen.

Zum besseren Begriff der Erscheinungen, die wir bei den beim Menschen auftretenden Serumkrankheiten wahrnehmen, werden wir auf folgendes Rücksicht nehmen müssen. Spritzen wir einem noch nicht behandelten Organismus eine bestimmte Menge eines Antigens ein, so wird sich sehr

allmählich gegen dieses Antigen das präzipitierende Ferment bilden, das gebildete Ferment beginnt immer wieder auf das noch vorhandene Ferment einzuwirken, doch erreicht die Konzentration der dabei entstandenen Gifte selten oder niemals ein so hohes Maximum, dass der Organismus auch nur in etwas ernstlich bedroht wäre. Nun kann es geschehen, dass die Konzentration fortwährend eine so geringe bleibt, dass keine einzige Krankheitserscheinung auftritt. Die Gifte können jedoch auch eine derartige Konzentration erreichen, dass eine Reihe von Krankheitserscheinungen zu konstatieren ist, die wir auch nach einer einmaligen Injektion mit immunserum wiederholt auftreten sehen. Hat ein Organismus bereits einmal ein Ferment gegen einen bestimmten Proteinstoff gebildet, so kann dieses Ferment in einer solchen Konzentration im Gefässsystem vorhanden sein, dass bei einem erneuten Einführen des Antigens plötzlich eine so grosse Menge der obengenannten Gifte frei wird, dass auf dem Wege der Zirkulation die Konzentration in den für das Leben wichtigen Zentra hinreichend wird, einen anaphylaktischen Shock hervorzurufen. Dasselbe Resultat wird erreicht werden, wenn, wie oben deutlich gezeigt worden ist, das Ferment in den für das Leben wichtigen Zentra selbst bereits in genügender Menge vorhanden ist. In diesem Falle spricht man von der direkten Reaktion. Ist dagegen weder das eine noch das andere der Fall, ist das Ferment nicht in den für das Leben wichtigen Zentra in genügender Konzentration und ebensowenig im Gefässsystem in genügender Menge vorhanden, so wird ein quantitativer Unterschied geschaffen sein, infolgedessen die Zerlegung des bei der Reinjektion eingeführten Substrates

allmählich stattfindet, und also auch infolge der reichlicheren Gelegenheit zur Elimination die Konzentration der bekannten Gifte eine derartige Stärke erreichen wird, dass wir die direkte Reaktion auftreten sehen.

Die Erscheinungen der ersten Injection.

Führt man bei einem Organismus, also bei einem Patienten, eine verhältnismässig grosse Menge Serum unter die Haut ein, so bemerkt man, dass selbst Mengen von 100—200 ccm in der Regel binnen 24 Stunden resorbiert werden. Am Tage nach der Injektion können wir an der Einspritzungsstelle ausser einer geringen Schmerzhaftigkeit bei Druck keine Erscheinungen feststellen, ebensowenig werden allgemeine Krankheitserscheinungen wahrgenommen. Erreichen jedoch unter bestimmten Verhältnissen die genannten Gifte, nachdem die Präzipitine begonnen haben sich zu bilden, eine genügende Konzentration, so sieht man in der Regel nach 10 bis 14 Tagen Krankheitserscheinungen auftreten. Als prodromale Erscheinungen finden wir eine leichte Empfindlichkeit der Impfstelle, die einige Zeit rot ist, wie auch eine erhöhte Temperatur der Haut. Dann und wann beobachtet man während dieses Stadiums eine leichte Anschwellung der regionären Lymphdrüsen. Plötzlich sehen wir vor allem zwei klinische Krankheitserscheinungen in den Vordergrund treten, und zwar Fieber und Hautausschlag, unter welchen beiden das Fieber in der Regel eine sehr konstante Erscheinung ist, sodass man sogar, wie von Pirquet sehr richtig bemerkt, mit mehr Recht von Serumfieber als von Serumexanthem sprechen kann. Das Fieber zeigt einen remittierenden Charakter und dauert in der Regel nicht länger als einige Tage. Insofern scheint oft ein Zusammenhang mit dem Exanthem zu bestehen, als die Temperatur

mit der Intensität des Exanthems steigt. Bei einem deutlichen makulo-papulösen Exanthem, das oft sehr an Masern erinnert, sieht man in der Regel hohe Temperatur, bei dem meistenteils ziemlich unschuldig aussehenden Exanthem eine niedrigere Temperatur auftreten. Das Exanthem der Serumkrankheit ist sehr multiform. Einmal zeigt es den Charakter der Masern, dann wieder erinnert es an die verschiedensten scharlatinösen Ausschläge. Zuweilen treten urticariaartige Formen in den Vordergrund, dann wieder sehen wir Ausschlag mit Neigung zu geringeren oder grösseren deutlichen Exsudationen. Da man mit Sicherheit annehmen darf, dass alle Exantheme durch ein und dasselbe Gift verursacht werden, so hat es klinisch wenig Nutzen, dieselben einzuteilen zu versuchen, in welcher Weise dies auch geschehe. Wohl darf man annehmen, dass die Exantheme zuerst an der Injektionsstelle auftreten und dann und wann auch auf die Injektionsstelle selbst beschränkt bleiben, dass die Eruptionen über dem übrigen Teile symmetrisch entstehen, dass die urticariaartigen Formen stark jucken, während die morbilösen und exsudativen Eruptionen vorzugsweise die Streckseite der Extremitäten aufsuchen. (von Pirquet).

Für das Stellen der differentialen Diagnose gegenüber Scharlach und Masern ist der Umstand von Bedentung, dass die Schleimhäute der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle so wenig an der Serumkrankheit teilnehmen, dass wirkliche Erkrankungen dieser Schleimhäute, die während des Exanthems vorkommen, als zufällige Symptome aufzufassen sind.

Ausser diesen differentialdiagnostischen Kennzeichen gegenüber Masern und Scharlach wird man noch der Tat-

sache Rechnung zu tragen haben, dass das Serumexanthem in der Regel nicht früher auftritt als eine Woche nach der Injektion, und dass die ersten Eruptionen in der Umgebung der Injektionsstelle stattfinden, während überdies eine regelmässige Anschwellung der regionären Lymphdrüsen wahrzunehmen ist.

Zum Schlusse noch ein kurzes Wort über das Verhalten der Gelenke. Die Gelenkentzündung, wie sie sich im Verlaufe der Serumkrankheit zeigt, möge sie auch während einiger Zeit an Schmerzhaftigkeit schon heftig genug sein, ist von ungefährlicher Art. Sie kommt spontan zur Heilung, während Komplikationen vonseiten des Endocardiums bis jetzt nicht beobachtet wurden. In der Regel findet man sie in der kleinen Hand- und in den Fussgelenken, zuweilen ergreift sie auch eines der Kniegelenke.

Die Oedeme gehören zu den regelmässigen Erscheinungen der Serumkrankheit und zeigen viel Uebereinstimmung mit denjenigen, die wir im Verlaufe der Krankheiten der Tiere auftreten sehen. Die Schwellung beginnt in der Regel im Gesicht und ergreift erst später die herabhängenden Körperteile. Sie können demnach nicht als Stauungsödeme aufgefasst werden. Dass diese Oedeme wenig Zusammenhang mit der Insufficienz der Tiere zeigen, geht daraus hervor, dass Albuminurie, möge sie auch wohl bei den Serumkrankheiten vorkommen, doch meistens später auftritt als die Oedeme. Ein einziges Mal findet man Zeichen einer leichten, in der Regel schnell vorübergehenden Nephritis, welche sich durch das Auftreten einer leichten Albuminurie bekundet. Manche Untersucher wollen sogar bei der Serumbehandlung eine echte hämorhagische Ne-

phritis haben auftreten sehen. Doch wird man niemals vergessen dürfen, dass bei Infektionskrankheiten wiederholt, man denke nur an Diphtheritis, bei Anwendung eines Immunserums als Therapeutikum, mehr oder weniger ernstliche Nephritiden vorkommen. Wenn wir noch erwähnen, dass die Anzahl der weissen Blutzellen im Augenblicke des Ausbrechens der Serumkrankheit auf deutlich sichtbare Weise vermindert ist, sodass man von einer echten Leukopenia sprechen kann, so ist damit das Bild der Serumkrankheit, wie wir sie nach einer einmaligen Behandlung mit einem Immunserum auftreten sehen, genügend charakterisiert.

Die Erscheinungen der Reinjection.

Ganz anders verlaufen die Erscheinungen, die wir bei der Reinjektion auftreten sehen. Wiederholt wurden bei Vornahme von Experimenten beim Tiere, selten beim Menschen, Erscheinungen wahrgenommen, die man mit dem Namen direkte Reaktion bezeichnen kann. Die Klinik sowohl als das Tierexperiment lehren, wir haben dies oben bereits zur Genüge gezeigt, dass wir es hier mit der Wirkung eines exquisiten Gehirngiftes zu tun haben. Der Organismus, der sofort und stark auf eine zweite Injektion eines Proteinstoffes reagiert, zeigt folgende Erscheinungen.

Ziemlich rasch, in der Regel bereits einige Minuten nach der Injektion, namentlich wenn dieselbe intravenös geschieht, fängt das behandelte Individuum an unruhig zu werden; diese Unruhe geht schon ziemlich bald in ein sehr prononziertes Angstgefühl über, die Farbe wird blass, die Atmung wird besonders schnell, der Puls ist frequent, die Nasenlöcher werden oft weit aufgesperrt; oft kann man eine profuse Schweissabsonderung auftreten sehen und nimmt

bei Versuchstieren wiederholt, beim Menschen dann und wann, Defäkation und Harnabgang wahr. In diesem Stadium können sich Krampfzustände entwickeln, die Atmung wird weniger intensiv, allmählich immer schlaffer, und es tritt ein Zustand vollkommener Apnoe ein. Die Augen quellen aus ihren Höhlen, sodass man manchmal von einer echten Ophthalmoptosis sprechen kann, die Pupille wird weit, reagiert nicht mehr auf Licht. In diesem Zustande tritt der Tod ein. Zuweilen jedoch ist der Verlauf ein günstiger. Das Exitationsstadium verschwindet allmählich, Puls und Atmung werden wieder normal, als Rest des Anfalles bleibt dann ein einige Tage anhaltendes Gefühl der Mattheit zurück.

Die Tatsache, dass jedes Individuum, welches einmal mit einem bestimmten Serum behandelt worden ist, bei einer Reinjektion einem solchen Anfall ausgesetzt ist, ist von grosser Bedeutung. Mögen auch Klinik und Experiment lehren, dass dieser Anfall öfters weniger intens sein kann, dass der Kranke sehr oft Heilung findet, so ändert dies doch an der Tatsache nichts, dass jeder Patient, der zum zweiten oder dritten Male mit einem Immunserum behandelt wird, dem Tode infolge perakuter Vergiftung ausgesetzt ist.

Die beschleunigte Reaktion.

Weniger heftig ist der Verlauf in den Fällen, in denen wir von der beschleunigten Reaktion gesprochen haben. Bei Schilderung des hierbei auftretenden Krankheitsbildes können wir uns kurz fassen. In der Hauptsache treten hierbei die Symptome auf, die wir bereits früher beschrieben haben, bei Patienten, welche nur einmal mit einem Serum behandelt worden waren. Der Unterschied jedoch liegt hierin, dass jetzt, wie dies auch aus unserer theoretischen Darle-

gung vollkommen deutlich geworden ist, das Immunserum viel schneller zerlegt wird als dies bei der ersten Injektion der Fall ist, und dass demnach auch die Gifte, welche das Bild der Anaphylaxie hervorrufen, rascher und in grösserer Konzentration frei werden. Auch hier sieht man lokale Erscheinungen auftreten. Einige Stunden nach der Injektion findet man an der Einspritzungsstelle eine starke ödematöse Anschwellung, die jedoch nichts an der Tatsache ändert, dass es zu einer teilweisen Resorption des Immunserums gekommen ist. (Man vermag leicht mittelst des präzipitierenden Serums das resorbierte Immunserum im Gefässsystem nachzuweisen). Merkwürdig ist es, dass sich die Schwellung nicht allein auf den Ort der Reinjektion zu beschränken braucht, sondern dass auch dann und wann die Stelle anfängt zu schwellen, an der die erste Injektion gegeben wurde. Schwellung der regionären Lymphdrüsen fehlt ebensowenig wie nach der ersten Injektion. Fieber, Exanthem und die anderen Erscheinungen der Serumkrankheit treten auch jetzt innerhalb 24 Stunden auf und weisen nur im Vergleich mit den schon früher besprochenen Erscheinungen einen quantitativen Unterschied in der Raschheit des Auftretens auf.

Alles, was wir hier oben beschrieben haben, rechtfertigt die Frage: Auf welche Weise hat man einem Patienten ein Immunserum zu verabreichen, sodass die Gefahr des Auftretens dieser gefährlichen Erscheinungen der Reinjektion möglichst auf ein Minimum beschränkt wird. Bevor wir zur Beantwortung dieser Frage übergehen, müssen wir einer Tatsache Rechnung tragen, und zwar dass Mikroorganismen eben so gut anaphylaktisierend auf den tierischen Orga-

nismus einwirken können, wie dies der Fall mit Sera und anderen Antigenen tierischen Ursprunges ist. Speziell bei Pferden, den Tieren, die so vielfach zur Bereitung der Immunsera benutzt werden, macht sich die Erscheinung der Anaphylaxie in hohem Grade geltend, wenn man sie gegen Tuberkelbazillen immunisieren will.

V. DIE KONTROLLE DES TUBERKULOSESERUMS.

Die Anforderungen, denen das Tuberkuloseimmunserum entsprechen muss.

Bevor man ein Tuberkuloseserum in der Praxis anwendet, hat man es in einer allen Anforderungen entsprechenden Weise zu kontrollieren. Diese Kontrolle kann durch die gewöhnliche Laboratoriumuntersuchung geschehen, vor allem aber durch das Tierexperiment. Es sind uns verschiedene Reaktionen bekannt, die es uns ermöglichen, in vitro Antistoffe in einem bestimmten Serum nachzuweisen. Der Nachweis dieser Stoffe „in vitro" ist jedoch nicht genügend. Ein Serum hat überdies durch das Tierexperiment zu zeigen, dass es die spezifische Krankheit bei Versuchstieren verhüten oder, noch besser, sie heilen kann. Schwierigkeiten bereiten vor allem die Antitoxine.

Toxinuntersuchung durch Antitoxine ist in vitro nicht ausführbar.

Wir kennen ja kein einziges chemisches Hülfmittel, kein einziges in vitro ausführbares Experiment, das es uns möglich macht, Toxine nachzuweisen. Diese Toxine können nur durch das Versuchstier nachgewiesen werden und bei diesem nur dann, wenn man über ein gut wirkendes Antitoxin verfügt. Ein Antitoxin, das einem Toxin hinzugefügt wird, muss im stande sein, die Vergiftungserscheinungen

dieses Toxins bei Versuchstieren aufzuheben. Manche Infektionskrankheiten nun sind im ganzen oder wenigstens grösstenteils durch das von den Mikroben ausgeschiedene Toxin charakterisiert. Der Diphtheriebazillus z. B. scheidet ein Toxin aus, das, wie wir bereits früher sahen, als ein reines Sekretionsprodukt aufzufassen ist. Dieses Toxin ruft bei Versuchstieren ein spezifisches Antitoxin hervor, und dieses Antitoxin schaltet, wenn es einer virulenten Kultur von Diphtheriebazillen, das sind also toxinsezernierende Mikroorganismen, hinzugefügt wird, die Einwirkung dieser Kultur auf empfindliche Versuchstiere aus.

Die Diphtheriebazillen wirken durch ihr Toxin; bei den Tuberkelbazillen spielen neben den Toxinen die Aufbaustoffe eine Rolle.

Diese wichtige Tatsache, auf die wir schon einige Male Nachdruck legten, weist also darauf hin, dass die Immunität gegen Diphtherie einen rein antitoxischen Charakter trägt. Ganz anders ist es bei der Tuberkulose. Auch hier konnten wir mit Sicherheit einen sezernierten, toxinartigen Körper nachweisen, aber überdies spielen bei der Tuberkulose die Aufbaustoffe des Tuberkelbazillenkörpers, einerlei auf welche Weise dieselben auch aus diesem Bazillenkörper frei werden, bei dem klinischen Krankheitsbild eine grosse Rolle.

Wie wir also festgestellt haben, hat das Tuberkuloseimmunserum in erster Linie Antitoxine zu enthalten. Weiter kann man darin die sogenannten Ambozeptoren, resp. Sensibilisatoren nachweisen. Ausserdem enthält es Präzipitine, die auf indirekte Weise die Agglutination verursachen, und die denn auch durch die Agglutinationsreaktion ihre Anwesenheit bekunden.

Der Nachweis der Tuberkuloantitoxine.

Wie wir schon bemerkten, können diese Stoffe in vitro nicht nachgewiesen werden. Man beweist ihr Vorhandensein durch das Tierexperiment. Bei dem Tierexperiment hat man zuerst zu zeigen, dass die rein toxische Wirkung der Tuberkulotoxine durch die Antitoxine aufgehoben werden kann. Man kann diese toxische Wirkung der Tuberkulotoxine am besten bei schon tuberkulösen Tieren demonstrieren. Denn wir sahen ja bereits, dass von zwei Tieren, die beide mit einer gleichen Menge Tuberkelbazillen vorbehandelt worden waren, dasjenige Tier, dem nach dieser vorhergehenden Behandlung in regelmässigen Zwischenräumen Tuberkulotoxinlösung eingespritzt wird, bedeutend früher zu grunde geht als das nicht mit Tuberkulotoxin nachbehandelte Kontrolltier, mit anderen Worten: Das Tuberkulotoxin wirkt gleichsam kumulativ nach einer einmaligen Infektion mit Tuberkelbazillen, es ist im stande, ein bereits eingespritztes Tier andauernd in einer negativen Phase zu halten. Früher schon haben wir auf die Wichtigkeit hingewiesen, die der Wahl der benutzten Versuchstiere beizumessen ist. Während wir das Pferd für die Bereitung des Tuberkuloseimmunserums benutzten, eignet sich, das wird jedem deutlich sein, der das Vorhergehende begriffen hat, der Hund vorzugsweise dazu, das Tuberkuloantitoxin nachzuweisen. Den Nachweis des Tuberkuloantitoxins doch wird man führen, indem man demonstriert, dass die wiederholten Injektionen des Toxins bei einem einmal mit Tuberkelbazillen eingespritzten Hund nicht kumulativ wirken, also nicht im stande sind,

das Tier in der negativen Phase zu halten, wenn man diese Injektionen jedes Mal mit einer Tuberkulinlösung ausführt, der man ein antitoxisch wirkendes Pferdeserum zugefügt hat. Der Hund nun reagiert auf Pferdeserum selten oder niemals durch Bildung fermentartiger Antistoffe, ist auch nicht oder wenigstens nur in äusserst geringem Grade der Gefahr anaphylaktischer Erscheinungen ausgesetzt, welche das Tier, falls dabei die anaphylaktische Erschütterung auftritt, plötzlich zu grunde richten können, welche jedoch, wenn sie das Bild der chronischen Serumkrankheit hervorrufen, das Tier unter Vermagerungs- und anderen klinischen Krankheitserscheinungen allmählich so verändern, dass es nicht mehr mit dem Kontrolltiere zu vergleichen ist. Caviae würden, wie leicht sie auch tuberkulös gemacht werden können, für diese Versuche schon darum ungeeignet sein, weil sie vorzugsweise die passenden Tiere sind, mit denen man gegenüber Pferdeserum das sprechende Bild der Anaphylaxie demonstrieren kann.

Das antitoxische Tuberkuloseimmunserum wirkt günstig ein auf eine tuberkulöse Infektion beim Hunde.

Wenn man also einem Hunde, der einmal mit Tuberkelbazillen infiziert worden ist, wiederholt antitoxisch wirkendes Pferdeserum mit der einzuspritzenden Menge Tuberkulotoxin injiziert, so nimmt man wahr, dass das Tier entweder nicht oder viel später als das Kontrolltier an der tuberkulösen Infektion zu grunde geht.

Noch eine andere Eigenschaft des Tuberkuloantitoxins lernten wir kennen. Sehr virulente Tuberkelbazillen, oder nicht virulente Tuberkelbazillen, denen aber das frei sezernierte Tuberkulotoxin einer virulenten Kultur zugefügt worden ist, werden im tierischen Organismus — wir wählen für diese Versuche wieder das Pferd — entweder nicht,

Das antitoxische Serum hebt einen der Faktoren der negativen Chemotaxis auf.

oder in viel geringerem Maasse phagozytiert als das der Fall ist bei Mikroorganismen, die kein Toxin sezernieren oder denen keine Toxine zugefügt wurden. Diese negativ chemotaktische Wirkung des Tuberkulotoxins wird teilweise durch ein antitoxisch wirkendes Serum aufgehoben. Am schönsten und in überzeugendster Weise können wir die Wirkung des antitoxischen Pferdeserums demonstrieren, wenn wir es in Verbindung oder im Verein mit einem Serum einwirken lassen, welches Sensibilisatoren enthält, Stoffe also, die die Tuberkelbazillen empfindlich machen, sie für die Aufnahme in Leukozyten präparieren.

Die pathologische Histologie der Tuberkel.

Bevor wir zur Besprechung und Darstellung dieser pathologisch-anatomischen Kontrolle übergehen, haben wir noch zur Einleitung mit wenigen Worten die pathologische Histologie der Tuberkel zu erwähnen. Unter dem Einflusse bestimmter Infektionskeime entstehen im Organismus Entzündungen, welche sich durch die eigentümliche Anordnung der zellulären Elemente, die an dem Entzündungsprozess teilnehmen, von anderen Entzündungsformen in histologischer Hinsicht so sehr unterscheiden, dass sie den Namen spezifische Entzündungen führen. So veranlassen die Tuberkelbazillen das Auftreten kleiner Knötchen im Organismus, welche mikroskopisch leicht nachgewiesen werden können. Verschmelzung dieser mikroskopisch kleinen Knötchen führt zur Entstehung makroskopischer Tuberkel, denen man den Namen Tuberkulose verdankt. Diese makroskopischen Tuberkel bilden also Konglomerate der mikroskopischen Tuberkel. Der mikroskopische Tuberkel nun ist rund im Bau und unterscheidet sich durch diesen Bau deutlich von der Umgebung. Das Zentrum dieser Tuberkel bilden eine, oder zuweilen,

das gehört jedoch zu den Ausnahmen, mehrere Riesenzellen. Diese Riesenzellen bestehen aus eiförmigen Kernen, deren Anzahl oft sehr gross ist und die sich in der Regel in Form eines Kranzes an der Peripherie der Riesenzellen befinden. Zuweilen jedoch ist dieser Kranz unterbrochen, oder es sammeln sich die Kerne an den Polen der Zelle. Dann und wann sind sie durch den Zellenkörper zerstreut. An der Peripherie der Zelle entspringen Zacken, die sich im umgebenden Gewebe verlieren. Auch diese Zacken weisen dann und wann einige Zellkerne auf. Das normale Organgewebe präsentiert sich in dem Tuberkel in Form eines dünnen weitmaschigen Bindegewebenetzes, das am Rande in zirkuläre Gewebe übergeht, welche die Tuberkel von ihrer Umgebung abgrenzen. Neubildung von Gefässen findet man in dem Tuberkel nicht, und Blutgefässe sind schon so selten, weil in den älteren das Lumen durch Wucherung der Endothelzellen sich geschlossen hat. Zwischen den Zellen der Tuberkel findet man die Reste von Bindegewebe, die soeben beschrieben wurden und an denen Druckatrophie wahrzunehmen ist. Die Zellenmasse des Tuberkels besteht aus sogenannten epithelioiden Zellen, welche also Epithelzellen gleichen, und welche grosse runde oder eiförmige Kerne mit einem feinen aber deutlichen Chromatinnetz besitzen. Am Rande der Tuberkel findet man stets polynucleäre Leukozyten und Lymphozyten, die das Gewebe infiltrieren. Zuweilen dringen sie von der Peripherie aus in den zentralen Teil der Tuberkel vor, wodurch der epithelioide Bau der Tuberkel maskiert wird und durch welche Infiltration der sogenannte kleinzellige Tuberkel entsteht.

Was uns vor allem bei den pathologisch-anatomischen

Für die Immunitäts- und Infektionslehre ist von grosser Bedeutung das Verhältnis der polynucleären Leukozyten zum Tuberkel.

Präparaten tuberkulöser Organe interessiert, ist das Verhältnis der polynucleären Leukozyten, der Phagozyten, zu dem Tuberkel und zu den in dem Tuberkel liegenden Tuberbelbazillen.

Wenn wir einem sich in der negativen Phase befindlichen Organismus — als Versuchstier nehmen wir wieder den Hund — wiederholt Tuberkulotoxin oder bestimmte Mengen einer virulenten Kultur von Tuberkelbazillen intravenös einspritzen, so geht das Tier an Tuberkulose zu grunde. In der Regel werden wir neben anderen tuberkulösen Abweichungen eine ausgedehnte Miliartuberkulose der Lungen, sehr oft auch der Leber, finden. Wir experimentieren nun mit zwei solchen Tieren; das eine benutzen wir als Kontrolltier. Es wird nur mit einigen Injektionen virulenter Tuberkelbazillen behandelt. Das andere erhält, nachdem ihm dieselbe Anzahl Injektionen und dieselbe Menge Tuberkelbazillen intravenös verabreicht worden sind, eine bestimmte Menge antitoxisches Tuberkuloseimmunserum, ein Serum also, das gegen das Tuberkulotoxin hergestellt worden ist. Zwölf Stunden nach der Injektion dieses Serums werden beide Tiere getötet. Findet man in der Leber beider Tiere eine genügende Anzahl Tuberkel, so richtet man Stückchen dieser Organe zu pathologisch-anatomischen Präparaten her. Sind diese Tuberkel bei einem der Tiere nicht in genügender Anzahl vorhanden, was zu den Ausnahmen gehört, so wird das Experiment wiederholt. In den pathologisch-anatomischen Präparaten nun findet man merkwürdige Unterschiede.

Die Tuberkel in der Leber von Tieren, die nicht mit Serum vorbehandelt worden sind, zeigen einen histologischen Bau, wie wir ihn soeben in grossen Zügen beschrieben ha-

Die pathologisch-anatomischen Abweichungen in der Leber eines nicht behandelten infizierten Hundes und in der Leber eines infizierten, doch mit Serum nachbehandelten Tieres.

ben. Charakteristisch ist das Verhältnis der polynucleären Leukozyten. Sogar in der unmittelbaren Umgebung der Tuberkel finden sich keine oder nur eine geringe Anzahl. Die Konzentration der negativ chemotaktisch wirkenden Produkte des Bazillenkörpers war also hier offensichtlich noch zu gross. In den Tuberkeln selber findet man nur eine sehr geringe Anzahl Phagozyten oder auch gar keine. Neigung zur Phagozytose zeigen sie nicht. Ganz anders ist das histologische Bild eines Tieres, dem man zwölf Stunden vor dem Tode obengenanntes Tuberkuloseimmunserum intravenös eingespritzt hat. Die Anzahl Leukozyten in der Umgebung der Tuberkel ist grösser, sie sind zum Teil bis an die Peripherie der Tuberkel vorgedrungen. Eine grössere oder geringere Anzahl hat die Peripherie verlassen und findet sich in dem Tuberkel selbst wieder. Merkwürdig ist ausserdem, dass sie Neigung zur Phagozytose zeigen.

Resumieren wir also, so finden wir: Das Tuberkuloantitoxin bekundet sich im Tuberkuloseimmunserum dadurch, dass es im stande ist:

1. die klinischen Erscheinungen des Tuberkulotoxins bei schon infizierten Tieren aufzuheben;

2. die negativ chemotaktische Wirkung virulenter Tuberkelbazillen oder des Tuberkulotoxins selber zu neutralisieren.

Dies kann nachgewiesen werden:

a. In Hautsäckchen, welche mit Tuberkelbazillen geimpft werden, und die man bei Pferden am Halse anbringt.

b. Im pathologisch-anatomischen Präparat, welches von tuberkulösen Hunden stammt, denen kurz vor ihrem Tode antitoxisches Tuberkuloseimmunserum eingespritzt wurde.

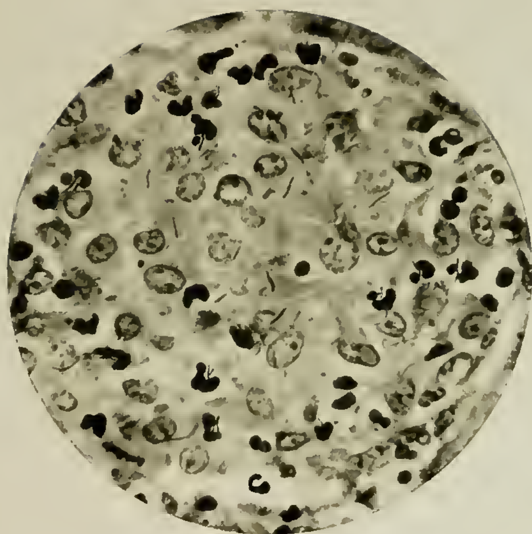


Kaninchen 345. Lunge. Geimpft dreimal mit Zwischenräumen von vier Tagen mit virulenten Tuberkelbazillen. Zwanzig Tage nach der ersten Impfung eingespritzt Immunserum von Pferd 15. 24 Stunden nach dieser Einspritzung getötet. S. Fig. XII.

DOELEMAN, fec.

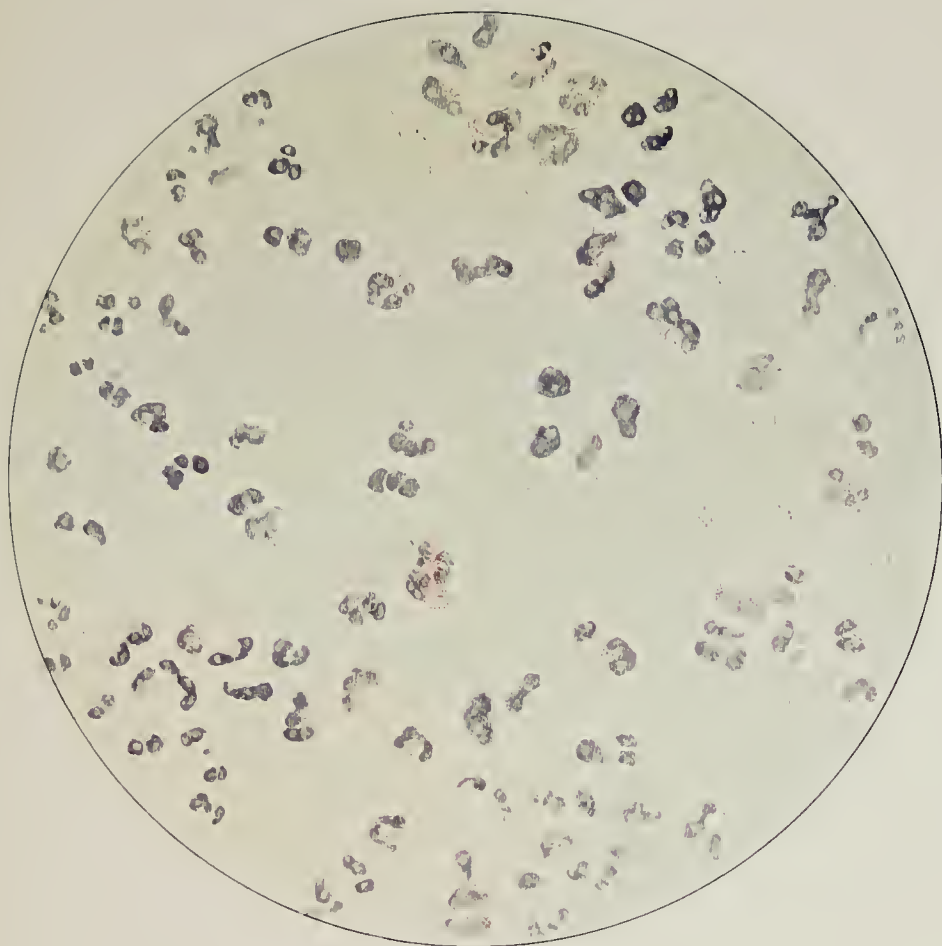


Tuberkel



Kaninchen 345. Schnitt aus Leber. Starke Vergrösserung. Tuberkel mit vielen Bazillen. Hier und da Phagocytose.

Kouw, phot.



Pferd 8.
Hautsäckchen. Geimpft mit virulenten Tuberkelbazillen und Immunserum von Pferd 15.
Intracellulär und extracellulär Auflösung der Tuberkelbazillen deutlich sichtbar.

DOELEMAN, fec.

Zur Kontrolle dienen die von einem tuberkulösen Hund herrührenden Präparate, die man nicht mit diesem Serum behandelt hat.

Der Nachweis des tuberkulösen Ambozeptors im Tuberkuloseimmunserum.

Bei der Besprechung des PFEIFFER'schen Phänomens stellten wir die Tatsache fest, dass in dem Serum des gegen Cholera immunen Tieres sich ein thermostabiler Stoff befinden muss, der im stande ist, mit Hülfe eines thermolabilen Stoffes aus dem normalen Serum Choleravibrionen zu gänzlicher Auflösung zu bringen. Wir stellten auch bereits fest, dass von Stoffen, welche die Tuberkelbazillen aufzulösen vermögen, in der Literatur nirgends etwas gesagt wird, mit Ausnahme einer kurzen, ungenügenden Mitteilung MARAGLIANOS.

Durch die Komplementbindung kann der Ambozeptor nachgewiesen werden; dieser Ambozeptor macht die Mikroben phagozytabler.

Wohl kann man nachweisen, dass auch gegenüber dem Tuberkelbazillenkörper ein Ambozeptor sich bildet, wenn man die unter dem Namen Komplementbindung bekannte Reaktion benutzt, die zuerst von BORDET und GENGOU beschrieben wurde und die wir schon früher eingehend behandelt haben. Der Ambozeptor, den man sowohl in dem Organismus des mit Tuberkelbazillen infizierten Tieres, als im Organismus des gegen Tuberkelbazillen immunisierten Tieres findet, verrät seine Anwesenheit dadurch, dass er einfach an den Tuberkelbazillenkörper gebunden wird. Dieses Gebundensein an die Tuberkelbazillen kann man auf zweierlei Weise nachweisen:

1. durch die Komplementbindungsreaktion, bei welcher man mit den Tuberkelbazillen, an die der Ambozeptor sich festgesetzt hat, ein aktiv hämolytisches Serum seines Komplements beraubt, und infolge deren die Hämolyse, der Indikator der Reaktion, ausbleibt;

2. durch die Tatsache, dass solche Tuberkelbazillen unter Mitwirkung des Komplementes fähiger für die Aufnahme in Leukozyten geworden sind, da sie sensibilisiert worden sind. Diese Aufnahme in Leukozyten demonstriert man am besten am lebenden Versuchstiere, in dem stets genügendes Komplement vorhanden ist.

Schon früher sprachen wir es als unsere Meinung aus, dass die Stoffe, welche die Tuberkelbazillen zu ihrer Aufnahme in Phagozyten fähig machen, die sogenannten Opsonine, nichts anderes vorstellen als die thermostabilen Ambozeptoren, die in ihrer Wirkung durch das thermolabile Komplement unterstützt werden.

Die Fixierung des Ambozeptors durch die Tuberkelbazillen bringt in der Regel keine für uns morphologisch nachweisbaren Veränderungen des Bazillenkörpers mit sich. Doch sahen wir wiederholt, dass Tuberkuloseimmunsera, welche antitoxische und, nennen wir es einmal so, sensibilisierende Eigenschaften zeigen, in aktivem Zustande im stande sind, bei Tuberkelbazillen Veränderungen hervorzurufen, die sich durch morphologisch nachweisbare Degenerationserscheinungen bekunden.

Dass verschiedene Mikroorganismenexemplare unter dem Einflusse eines Tuberkuloseimmunserums Anschwellungen zeigten, und dass die Färbbarkeit dieser verschiedenen Mikroorganismen ab und zu bedeutend herabgesetzt ist, alles

das sind Erscheinungen, die auf einen degenerativen Prozess hinweisen, worunter der Bazillenkörper gelitten hat, ein Prozess, der ausschliesslich extrazellulär zu stande gekommen und ohne direkte Hülfe der Leukozyten durch das Immunserum verursacht worden war. Gänzliche Auflösung des Bazillenkörpers konnte bei unseren Untersuchungen nicht konstatiert werden. Diese eben genannten Veränderungen stimmen fast in jeder Hinsicht überein mit den Veränderungen, die wir während des ersten Stadiums der intrazellulären Digestion bei Mikroorganismen phagozytierenden Leukozyten auftreten sehen.

UEBER SERUMBEHANDLUNG.

Immunkörper sind noch nicht rein dargestellt worden.

Wir unterscheiden also eine aktive Immunität, bei welcher wir den Organismus durch Vaccination nötigen, seine eigenen Immunstoffe herzustellen, und eine passive Form, wobei wir in den gesunden Organismus zu prophylaktischem Zwecke oder in einen kranken Organismus in curativer Absicht ein Immunserum einführen, das von einem gesunden Organismus stammt, der auf aktivem Wege seine Immunstoffe gebildet hat. Ein idealer Zustand würde nun vorhanden sein, wenn wir die Immunstoffe in reiner Beschaffenheit einführen könnten. Bis jetzt jedoch müssen alle Versuche, Toxine, Antitoxine und andere immunisatorische Reaktionsprodukte in reinem Zustande zu erhalten, so ziemlich als misslungen betrachtet werden. Wenn man also in einen Organismus Immunstoffe einführt, so führt man sie ein in der Form von Sera, sodass man also ausser den Immunstoffen auch die normalen Komponenten des Blutserums eines fremden Organismus einbringt. Wir wissen nun, dass auf die Dauer ein bestimmter Organismus das Serum, namentlich wenn es von einem Organismus einer anderen Art stammt, nicht verträgt. Der Organismus

reagiert mit einer Reihe von Krankheitserscheinungen, die verursacht werden durch die Wechselwirkung zwischen den immunisatorischen Reaktionsprodukten und den Bestandteilen des normalen Serums. Unter bestimmten Verhältnissen wird man mit den Erscheinungen der schon von uns beschriebenen Serumkrankheiten ernstlich rechnen müssen. Behandelt man ein mit Diphtheriebazillen infiziertes Individuum mit einem antitoxischen Diphtherieserum, oder giebt man einem Organismus, bei dem man Infektion mit Tetanusmaterial vermutet, eine prophylaktische Tetanusseruminjektion, so werden diese Injektionen in der Regel leicht vertragen. Möge auch das Individuum mit einzelnen Krankheitserscheinungen reagieren, sein Organismus wird durch diese Seruminjektionen wenig oder nicht bedroht. Die durch die Diphtheriebazillen verursachte Infektion dagegen wird mit dem Serum erfolgreich bekämpft; dem Tetanus wird in der Regel durch eine prophylaktische Inokulation vorgebeugt werden können, alles dies sind Gründe, die besonders dafür sprechen, bei derartigen Fällen durch ein spezifisch wirkendes Immunserum eine passive Immunität hervorzurufen. Selbst wenn man genötigt ist, die Seruminjektion ein oder mehrere Male zu wiederholen, so wird auch diese wiederholte Behandlung dem Individuum nicht nennenswert schaden, wenn man nur die Vorsichtsmassregel trifft, diese Injektionen vorzunehmen, bevor der Organismus auf die erste Injektion mit der Bildung von Antistoffen reagiert hat. Hat jedoch diese Bildung von Antistoffen stattgefunden, so ruft jede neue Injektion die Gefahr des sogenannten anaphylaktischen Shocks hervor, und ein in derartiger Weise behandelter Organismus kann während dieser

Erschütterung zu grunde gehen. Grosse Schwierigkeiten türmen sich hier vor dem Therapeuten auf. Wissen wir doch, dass vor allem die Gefahr der anaphylaktischen Erschütterung gross ist, wenn die fermentartigen Reaktionsprodukte statt in der Zirkulation sich aufzuhalten, einen Zustand fester Auflösung mit dem Gewebe der für das Leben wichtigen Zentra eingegangen sind. Während des Lebens nun können wir diese Reaktionsprodukte im Gefässsystem antreffen; fehlen sie hier jedoch, so besitzen wir kein einziges Hülfsmittel, das es uns ermöglicht, diese Reaktionsprodukte im Organgewebe nachzuweisen. Noch weniger vermögen wir anzugeben, in welchen Organen sie sich befinden. Bei jeder folgenden Injektion bewegen wir uns also auf vollständig unbekanntem Terrain, und sind wir mit keiner Möglichkeit im stande, zuvor anzugeben, ob eine sehr ernste Reaktion auf die Injektion folgen wird. Es kann ein augenscheinlich vollkommen normales Individuum plötzlich mit höchst ernstlichen Krankheitserscheinungen reagieren. Hat man es also mit krankhaften Abweichungen zu tun, die durch Behandlung mit einem Immunserum geheilt werden könnten — deren Heilung jedoch eine langandauernde und wiederholte Verabreichnng dieses Immunserums voraussetzt — so wird unter Umständen die Gefahr des Zugrundegehens infolge der Verabreichung dieses Immunserums grösser sein können als die Gefahr der Infektionskrankheit selbst. Maligne Tumoren und Tuberkulose, die in letzter Zeit wiederholt mit Immunserum behandelt werden, bilden gerade Krankheitsbilder, bei denen die Immunsera eine geraume Zeit lang in grosser Menge verabreicht werden müssen.

Jedes Serum, auf welche Weise auch modificiert, kann Anaphylaxie hervorrufen.

Ich selbst besitze eine ziemlich grosse Erfahrung über die Serumbehandlung bei derartigen Krankheitsbildern und bin auf Grund genauer Beobachtungen zu der Schlussfolgerung gekommen, dass jedes Immunserum, auf welche Weise man auch trachten möge es zu modifizieren, um den anaphylaktischen Erscheinungen vorzubeugen, doch im stande ist, im lebenden Organismus Anaphylaxie hervorzurufen. Noch eine andere Beobachtung ist für die Praxis von grosser Wichtigkeit. Schon früher sprachen wir über den Begriff der negativen Phase, der zuerst von Wright in die Biologie eingeführt worden ist. In Bezug auf manche Antigene, wie z. B. die Tuberkelbazillen, ist diese negative Phase sicher vorhanden, was jedoch die konstituierenden Bestandteile der Sera, also auch der Immunsera, betrifft, so besteht sie nicht. Wäre uns nun ein Mittel bekannt, einen Organismus gegenüber den konstituierenden Bestandteilen des normalen Serums in eine negative Phase zu versetzen, so würden wir für die passive Immunisation einen idealen Zustand erreicht haben. Die Antistoffe der Immunsera würden in dem infizierten Organismus ihre giftneutralisierende Wirkung ausüben können; der Organismus, der gerade darum, dass er sich in der negativen Phase befindet, nicht mit der Produktion fermentartiger Antistoffe reagiert, würde aus den normalen Bestandteilen des Serums keine Gifte freimachen, und diese normalen Serumbestandteile würden allmählich auf physiologischem Wege eliminiert werden. Die Gefahr des Auftretens der Serumkrankheiten wird namentlich dann gross sein, wenn das Serum intravenös gegeben wird. In starker Konzentration wird das Antigen in kurzer Zeit durch die Blutbahn nach den Organen geführt, in denen das zer-

legende Ferment in fester Lösung vorhanden ist. Hier findet die Zerlegung schnell statt und schon sehr bald, oft nur wenige Sekunden nach Einführen des krankmachenden Antigens, sehen wir die perakuten Krankheitserscheinungen der Serumkrankheit zum Vorschein kommen. Und so unschuldig oft eine intravenöse Injektion bei einem Individuum verlaufen kann, dem man diese Injektion zum ersten Male verabreicht, so gefährlich wird sie, wenn man sie nach der Bildung der Antistoffe wiederholt. Hat man also einem Organismus — auf welche Weise die Verabreichung auch geschehen sein möge — einmal Gelegenheit gegeben, Antistoffe einem bestimmten Antigen gegenüber zu bilden, so bildet diese einmalige Gabe eine fortdauernde Kontraindikation für eine fernere intravenöse Verabreichung und zwar auf Grund der Tatsache, dass wir kein einziges Mittel besitzen, durch das wir in den Stand gesetzt würden, mit Sicherheit feststellen zu können, ob die Antistoffe aus dem Organismus verschwunden sind, und auf Grund der anderen Tatsache, dass selbst noch nach Jahren die Anwesenheit dieser Antistoffe gerade mittelst der Anaphylaxie nachgewiesen werden kann. Weniger Gefahr führt die Injektion des Serums unter die Haut mit sich, wenn sie wiederholt angewandt wird. Und auf ein Minimum kann diese Gefahr beschränkt werden, wenn man die Resorption des eingespritzten Materials nicht mittelst Massage oder auf anderer Weise zu beschleunigen trachtet. Je länger es dauert, ehe das Material in die Zirkulation aufgenommen wird, desto geringer wird die Konzentration sein, in der es in diejenigen Organe gelangen wird, die das Ferment enthalten, desto geringer wird auch die Konzentration der frei werdenden

giftigen Produkte sein. Doch führt auch die subkutane Injektion eine nicht abzustreitende Gefahr mit sich. Denn die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, dass man mit den Kanülen der Injektionsspritze ein kleineres oder grösseres Blutgefäss ansticht, und dass dadurch ein geringerer oder grösserer Teil des Materials direkt in das Gefässsystem injiciert wird, wodurch also auch schon Gefahren der intravenösen Injektion drohen. Auch hier ist die Möglichkeit, — sei sie dann auch nicht so gross, — dass ein Blutgefäss geöffnet werde, durchaus nicht zu leugnen. Und auch hier ist sie wieder im voraus nicht zu berechnen.

Ich selbst kann hier zwei sehr typische Fälle mitteilen. Bei zwei Patienten, die schon wiederholt mit subkutanen Seruminjektionen behandelt worden waren, und die beide mit keiner einzigen Erscheinung auf die Behandlung reagierten, traten unmittelbar im Anschluss an eine subkutane Seruminjektion die heftigsten anaphylaktischen Erscheinungen auf, die mit grosser Deutlichkeit darauf hinwiesen, dass das Serum direkt in die Blutzirkulation aufgenommen worden war. Glücklicherweise überstanden beide die anaphylaktische Erschütterung; während einiger Minuten jedoch hätte jeder Arzt die Prognose quo ad vitam infaust gestellt. Von Bedeutung ist ferner die Tatsache, dass in beiden Fällen danach getrachtet worden war, das vergiftete Serum durch wiederholte Erwärmung desselben — wie dies von BESREDKA zur Elimination der anaphylaktisierenden Eigenschaften empfohlen wird — auf einen für den zu behandelnden Organismus unschuldigen Stoff zu reduzieren.

Obenstehende Tatsachen also, welche zeigen, dass wir kein einziges Mittel kennen, das Serum von seinen giftigen

Wir kennen bisher kein einziges Mittel, das Serum von seinen giftigen Eigenschaften zu befreien.

Eigenschaften zu befreien, Eigenschaften, die namentlich bei Reinjektion hervortreten, haben Veranlassung gegeben, sich nach anderen Methoden der Verabreichung des Serums umzusehen, bei denen man den Organismus wohl mit Sicherheit vor den Reinjektionserscheinungen schützen kann. An erster Stelle hat man versucht, das Serum rektal zu verabreichen, um auf dieser Weise eine intestinale Resorption der Antistoffe zu erzeugen, ohne dass man das Antigen, das das reaktive Ferment der Serumkrankheiten hervorruft, mit ins Gefässsystem bringt. An zweiter Stelle hat man, doch, wie wir bereits sagten, bis jetzt noch mit wenig Erfolg, versucht, die Antistoffe in mehr oder weniger reinem Zustande aus den Immunsera zu erhalten.

Die intestinale Verabreichung der Immunsera.

Die intestinale Verabreichung des Serums kann erst dann mit wirklicher Aussicht auf Erfolg studiert werden, wenn man mit den Resorptionsverhältnissen des Darmes bekannt ist. Es ist aber eine Tatsache, dass gerade die Physiologie der Resorption biologischer Produkte im Darm, namentlich die der Resorption im Dickdarm, grosse Lücken in unserem Wissen zeigt. Dass wirklich die Resorption des Darmes sehr gross ist, wissen wir aus der Klinik. Hier sehen wir, dass es möglich ist, Individuen während geraumer Zeit mittelst sogenannter Klysmata am Leben zu erhalten. Bei dieser Ernährungsweise machte man eine klinische Beobachtung von grosser Wichtigkeit. Ernährende Klysmata enthalten alle möglichen Arten von Eiweissstoffen, die, würden sie direkt in das Gefässsystem eingeführt, ohne jeden Zweifel Anaphylaxie hervorrufen müssten, und doch wissen wir gerade aus der Anwendung dieser Klysmata, dass auch bei einer Monate dauernden Verabreichung einer derartigen Nahrung niemals

Erscheinungen zum Vorschein gerufen werden, die auch nur an Anaphylaxie erinnern.

Bevor wir uns dem Studium der rektalen Anwendung der Immunsera zuwenden, müssen wir noch einiges über die Physiologie der Resorption im Traktus intestinalis bemerken. Eine wichtige Tatsache im Hinblick auf die Resorption ist nun wieder diese, dass die Resorption unter physiologischen Verhältnissen abhängig ist von der Beschaffenheit des Epithels. Nach den fundamentalen Untersuchungen, die van 't Hoff über den osmotischen Druck angestellt hat, Untersuchungen, die mit Hilfe permeabler und semipermeabler Membranen geschahen, lag es auf der Hand, genauer festzustellen, ob die Gesetze der Osmose auch ohne weiteres auf die Resorption in lebenden Organismen angewendet werden können. Schon bald zeigte es sich, dass bei intaktem Epithel von dieser Anwendung keine Rede sein könne, und dass sogar einige Epithelarten in bezug auf die Resorption verschiedene Eigenheiten aufweisen.

Nur wenn man das Epithel durch chemische Gifte ausser Funktion setzt, sind die Gesetze der Osmose auch auf die Membranen anzuwenden. Epithelunterschiede sieht man am besten, wenn man die Wirkung des Darmepithels mit der Wirkung des Blasenepithels vergleicht. Das Blasenepithel und gleich ihm auch das hinterste Epithel der Cornea lässt weder Wasser, noch irgend welche darin aufgelöste Stoffe durch. Das Epithel des Darmes dagegen lässt nicht allein Wasser durch, sondern auch verschiedene darin aufgelöste Salze, und dies unabhängig von der Konzentration dieser Salze an der anderen Seite der Membranen, unabhängig also von der Konzentration der Salze im Blute.

Resorption im Darm und osmotischer Druckunterschied.

Dass wirklich ein osmotischer Druckunterschied nichts mit der Resorption im Darm zu machen hat, wird durch Untersuchungen Heidenhains, Reids und durch Beobachtungen Cohnheims sehr schön demonstriert. Heidenhain und Raid konnten die Beobachtung machen, dass das Blutserum, welches von dem Tiere herrührte, mit dem experimentiert wurde, im Darme dieses Tieres leicht zur Resorption gelangt, während doch an beiden Seiten der Membranen die Salzkonzentration in den Flüssigkeiten die gleiche ist. Heidenhaim konnte ferner wahrnehmen, dass Kochsalzlösungen, die eine viel höhere Konzentration besitzen als das Blutserum, im Darm leicht resorbiert werden, während Cohnheim die gleiche Erscheinung für Zuckerlösungen feststellen konnte. Ganz prächtig wurde ferner noch von Cohnheim demonstriert, dass wirklich die Resorption unabhängig vom osmotischen Druckunterschied stattfindet. Nimmt man nämlich aus dem Organismus lebender Oktopoden den Darm und legt denselben in das Blut desselben Tieres, das man zuvor gut mit Sauerstoff sättigen muss, so kann man, wird ein solcher Darm mit einer Jodnatriumlösung gefüllt, später alles Jodnatrium in der äusseren Flüssigkeit wiederfinden. Diese Resorption ist, wie wir schon früher gesagt haben, unabhängig vom Zustande oder der Beschaffenheit des Epithels. Das Darmepithel, das sehr empfindlich gegen Vergiftung, z. B. mit Fluornatrium, oder gegen Abschneiden einer arteriellen Blutzufuhr ist, verliert sofort seine aktiven Eigenschaften und die sämtlichen Membranen, die den Darm bilden, resorbieren nach den Gesetzen der Osmose. Der Teil des Darmes, in dem die bei weitem intensivste Resorption stattfindet, ist der Dünndarm; und obwohl wir bereits sahen,

dass diese Resorption unabhängig von der Konzentration der darin aufgelösten Stoffe vor sich geht, spielt doch diese Konzentration eine grosse Rolle. Die Resorptionsschnelligkeit nimmt ab mit der Zunahme der Salzkonzentration. Bringt man in den Magen eines Tieres eine Menge destillierten Wassers, so wird dieses Wasser schnell durch den Magen nach dem Darme geleitet und hier innerhalb weniger Minuten in grosser Menge resorbiert. Löst man in diesem Wasser Salze auf, so nimmt die Schnelligkeit der Resorption mit der Konzentrationszunahme ab. Auch zwischen den Salzen unter sich sind wieder grosse Unterschiede vorhanden; denn während das Chlornatrium leicht resorbiert wird, findet die Resorption der Kalksalze weniger schnell statt, die der Sulphate überhaupt nicht.

Die intestinale Resorption von Eiweisskörpern.

Von grösster Bedeutung ist die Kenntnis der Resorption der Eiweissstoffe im Darme. Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass die Resorption erst dann stattfindet, wenn das Eiweissmolekül unter dem Einflusse der Digestionselemente sehr intensiv abgebrochen worden ist. Diese Abbruchprodukte, auch wohl die Baustoffe des Eiweissmoleküls genannt, sind nicht giftig für den Organismus und haben auch überdies ihre antigenen Eigenschaften verloren. Nur unter ganz besonderen Umständen können bestimmte Eiweissstoffe ohne vorhergehende Veränderungen vonseiten der Darmfermente resorbiert werden. Sie wirken dann ebensogut als Antigen als ob sie intravenös eingeführt wären. Namentlich in jugendlichem Alter, wenn also die Fermentsekretion noch wenig geübt ist, wird diese Resorption zu stande kommen. Bilden sich nach einer solchen Aufnahme Antistoffe, so treten auch bei einer erneuten Resorption dieses

Antigens Krankheitserscheinungen auf, die vollkommen in das Krankheitsbild der Anaphylaxie passen. Die Ueberempfindlichkeit mancher Individuen gegenüber bestimmten Eiweissstoffen, namentlich gegenüber pflanzenartigen Eiweissstoffen, ist ein Beweis hierfür.

Sehr wenig ist uns über die Resorptionsverhältnisse im Dickdarm bekannt. Wohl wissen wir, wie oben schon gesagt wurde, dass der Organismus mittelst Klysmata ernährt werden kann, wir wissen aber nicht, in welcher Weise und in welchem Teile des Darmes die bildenden Bestandteile dieser Klysmata zur Resorption gelangen. Ebensowenig wissen wir genau, in welcher Weise die ernährenden Bestandteile der Fermente für die Resorption zerlegt werden. Die Verdickung des Darminhaltes auf seinem Wege vom Cöcum zum Rectum beweist hinreichend, dass auch Resorption stattfindet. Ueber die Resorption von Antistoffen vom Dickdarm aus ist uns ausser klinischen Beobachtungen wenig bekannt.

Die rectale Verabreichung von Serum giebt keine Anaphylaxie.

Für unseren Zweck ist es von geringerem Interesse, ob bei rektaler Verabreichung von Eiweissstoffen im allgemeinen und von Sera im besonderen diese im Dickdarm oder aber höher hinauf zur Resorption gelangen. Ebensowenig interessiert es uns besonders, ob ein rektal gegebener Eiweissstoff vor der Resorption eine Veränderung erfährt und welche diese Veränderung ist. Von Bedeutung jedoch ist es zu wissen, dass Eiweissstoffe, wenn sie rektal gegeben werden, es sei verändert oder unverändert, zur Resorption gebracht werden, vor allem aber, dass die rektale Verabreichung von Eiweissstoffen, also auch von Immunsera, ohne Gefahr für das Auftreten der Erscheinungen der Serum-

krankheiten angewandt werden kann. Wenn wir also wissen, dass die rektale Verabreichung der Immunsera ohne Gefahr für den Organismus geschehen kann, so fragen wir uns, warum bei einer derartigen Verabreichung keine Serumkrankheit entsteht, vor allem aber fragen wir uns, ob die Immunstoffe zur Resorption kommen und in welcher Konzentration dies geschieht. Führt man bei einem Versuchstiere einen bestimmten Eiweissstoff, z. B. Blutserum eines Tieres einer fremden Art, rektal ein, so kann man sich vorstellen, dass hier die Resorption im Dickdarm geschieht, dass das Serum also nicht wie bei der Einführung in den Organismus per os der Einwirkung des grossen Zyklus von Fermenten des Traktus intestinalis ausgesetzt gewesen ist. Man könnte sich also denken, dass dieses Serum in unverändertem oder nur wenig verändertem Zustande in die mesenterialen Gefässe geriete und von hier aus weiter im Organismus verbreitet würde. Da wir nun mit Sicherheit wissen, dass dieses Serum keine antigenen Eigenschaften in sich schliesst, da bleiben nur zwei Möglichkeiten übrig, an erster Stelle die: Das Serum wird im Darm so verändert, dass es seine antigenen Eigenschaften verliert und kommt alsdann zur Resorption, oder aber die andere: Das Serum gelangt grösstenteils unverändert zur Resorption, wird durch die mesenterialen Gefässe nach der Leber geleitet und es werden ihm von diesem Organ seine antigenen Eigenschaften entzogen.

Infolge der bekannten Versuche HAMBURGERS und MOROS wissen wir, dass artfremdes Serum bei intravenöser Verabreichung nur sehr langsam aus dem Gefässsystem verschwindet, und dass es mittelst der Präzipitationsreaktion noch

geraume Zeit nach der Injektion in diesem Gefässsystem nachgewiesen werden kann. Diese Versuche zeigen uns auch jetzt wieder den Weg, die Lösung obengestellter Fragen zu finden.

Bei rectaler Einverleibung wird das Serum nicht völlig abgebrochen.

Einem Versuchstiere, einem Kaninchen, wird eine genügende Menge Serum rektal eingespritzt. Mittelst einer Ligatur unterbinden wir nach der Injektion das Rektum äusserlich und beseitigen nach Verlauf einiger Stunden diese Ligatur. Jetzt wird bei diesem Tiere die Bauchhöhle geöffnet und eine Ligatur um die Vena porta gelegt. Die mesenterialen Schlagadern wälzen ihr Blut durch die Darmwände, spülen diese aus, und schon nach einigen Augenblicken sehen wir, wie die Gefässe des Netzes stark anschwellen. Zeigt sich diese Erscheinung, so lässt man das Tier von den mesenterialen Gefässen aus verbluten. Falls nun wirklich das rektal eingespritzte Serum die Darmwand unverändert passiert hat, so muss es im mesenterialen Gefässsystem mit Hülfe der Präzipitationsreaktion nachweisbar sein. Ist dies jedoch nicht der Fall, so dürfen wir mit Sicherheit annehmen, dass das Abbrechen von Eiweissmolekülen auch bei rektaler Verabreichung von Serum bis zu einer gewissen Höhe wenigstens im Darm stattgefunden hat. Findet man aber im andern Falle das rektal eingespritzte Serum mittelst dieser Reaktion wohl im mesenterialen Blute wieder, so darf man mit Sicherheit darauf schliessen, dass das Serum in der Leber gebunden und hier in der Weise zerlegt wird, dass es seine antigenen Eigenschaften verliert. Diese Versuche nun lehren, dass das Serum in einer für uns nicht nachweisbaren Menge unverändert die Darmwand passiert, dass jedoch bei rektaler Verabreichung der Abbruch des Eiweissmoleküls nicht so

vollkommen stattfindet, wie dies der Fall ist bei der Verabreichung per os. Man kann das artfremde Eiweiss mittelst der Präzipitationsreaktion nicht mehr in den abführenden Gefässen des Netzes nachweisen; wohl aber unterscheidet sich das Serum von dem aus der Peripherie des Gefässsystems herrührenden Serum durch eine grössere Giftigkeit für Versuchstiere. Bei der Anaphylaxie treten die Vergiftungserscheinungen auf durch die Einwirkung chemischer Gifte, welche durch Fermentation aus dem Antigen entstanden sind. Die Darmfermente haben bei rektaler Verabreichung ebenfalls aus dem Serum Gifte, vielleicht besser gesagt giftige Polypeptiden, frei gemacht, welche im Darm selber nicht weiter zerlegt werden zu nicht giftigen, für die Resorption geeigneten Verbindungen. Die weitere Zerlegung dieser Gifte muss also wohl bei diesen Versuchstieren in der Leber stattgefunden haben.

Was für die Untersuchung vor allem von Wichtigkeit ist, ist die Beantwortung der Frage, ob Immunstoffe, seien sie nun auf natürlichem oder auf reaktivem Wege entstanden, bei rektaler Verabreichung resorbiert werden, und ob sie durch die biologische Untersuchung im peripheren Gefässsystem, also nach Passage der Leber, nachgewiesen werden können. Schon a priori ist es nicht zu erwarten, dass weder die Immunstoffe noch die normalen Eiweissstoffe in der Leber des intakten Individuums abgebrochen werden. Lehrt uns doch schon eine einfache Ueberlegung, dass, wäre dies wirklich der Fall, artfremdes Serum nach einer intravenösen Injektion nicht noch tagelang nach der Injektion mittelst der Präzipitationsreaktion im Gefässsystem nachweisbar sein würde. Dieses Serum doch passiert mit der Blutzirkulation

fortwährend die Leber, sodass dieses Organ reichlich Gelegenheit hat, es zu binden und weiter zu zerlegen. Da wir jedoch gesehen haben, dass bei rektaler Verabreichung artfremdes Eiweiss die Darmwand nicht ganz unverändert passiert, so liegt auch die Frage auf der Hand, ob die, wie man mit ziemlicher Sicherheit sagen kann, in die Gruppe der Kolloide gehörenden Immunkörper unangetastet die Schleimhaut des tiefer gelegenen Teiles des Traktus intestinalis passieren können.

Rectale Resorption von Immunkörpern.

Es seien hier Untersuchungen mitgeteilt, die mit einem natürlichen Immunagglutinin, dann mit einem auf reaktivem Wege erhaltenen Hämolysin ausgeführt wurden.

Eine bekannte Tatsache ist es, dass in dem Blutserum der normalen Ziege ein stark auf die Blutkörperchen von Kaninchen wirkendes Agglutinin vorkommt. Eine weitere Tatsache ist, dass bei Kaninchen, wird ihnen normales Ziegenserum intravenös gegeben, keine embolischen Prozesse durch zusammengeballte rote Blutkörperchen auftreten. Wollen wir nun feststellen, ob wirklich die Darmwand eines Tieres für das Agglutinin des normalen Ziegenserums passabel ist, so verfahren wir in folgender Weise. 20 ccm. normalen Ziegenserums werden einem Meerschweinchen rektal eingespritzt, hierauf wird das Rektum unterbunden und 3 Stunden nach der Injektion das Tier durch Herzpunktation verblutet. In dem ausgepressten Serum des Caviablutes finden wir das Agglutinin der Kaninchenblutkörperchen wieder, das in dem normalen Ziegenserum vorhanden gewesen war. Ein Serum, das gegenüber diesem Ziegenserum ein Präzipitin enthält, lässt im Caviablut keine Präzipitation entstehen, ebensowenig macht eine wiederholte rektale Ver-

abreichung des Ziegenserums die Caviae anaphylaktisch gegenüber einer subkutanen oder intraperitonealen Injektion dieses Serums. Der Beweis war also damit hier erbracht, dass rektale Verabreichung des natürlichen Immunagglutinins im Caviadarm stattfand. Wenn wir jetzt bei einem Kaninchen das Serum einer Ziege rektal einführen, die einige Male mit Ochsenblut vorbehandelt worden ist und in deren Serum sich gegenüber diesem Ochsenblut ein Hämolysin gebildet hat, so können wir später im peripherischen Blute des Kaninchens dieses Hämolysin wiederfinden. Lassen wir nämlich ein in derartiger Weise vorbehandeltes Kaninchen verbluten, schütteln das ausgepresste Serum mit normalen Ochsenblutkörperchen, zentrifugieren diese ab, suspendieren sie aufs neue in physiologischer Kochsalzlösung, so vermögen wir zu konstatieren, dass normales frisches Caviablutserum, welches also das Komplement enthält, die Ochsenblutkörperchen zur Auflösung zu bringen im stande ist.

Die Blutkörperchen hatten den Ambozeptor aufgenommen, dieser war also durch die normale Darmwand resorbiert worden und ohne auf seinem Wege in der Leber verändert worden zu sein, ins periphere Gefässsystem übergegangen. Später behalte ich mir vor, auseinanderzusetzen, in welcher Weise die Passage von Immunkörpern mit dem Saüregrad, der Alkalescenz und der Salzkoncentration der verwandten Lösungen (s. w. auch die Schlussbetrachtungen) zusammenhängt.

PROTOKOLL A.

Pferd No. 12. Stute, 8 Jahre. Am 4. Jan. geimpft mit 50 mgr. toter Tuberkelbazillen. Das Tier zeigt nach der Impfung keine Krankheitserscheinungen. Temperatur am Abend der Impfung normal.

14. Jan. Im Blut konnten keine Agglutinine und keine Ambozeptoren gegenüber dem injizierten Material festgestellt werden.

20. Jan. Die Blutuntersuchung ergab dasselbe Resultat wie am 14. Jan.

28. Jan. Agglutinationsreaktion schwach positiv. Ambozeptoren mit der Komplementbindungsmethode deutlich positiv.

Intravenöse Injektion von 150 cbcm. Tuberkulotoxin. Sofort nach der Impfung keine Symptome. Drei Stunden später transpiriert das Tier stark bei einer Temperaturerhöhung von 1.2 Gr. Am folgenden Tag ist die Temperatur normal, das Tier ist aber lustlos und frisst nicht. Am Tag darauf zeigt das Tier keine einzige Erscheinung mehr.

10 Febr. Wiederholte Injektion von 150 cbcm. Tuberkulotoxin. Am Abend eine Temperaturerhöhung von 1 Gr. Keine Schweisssekretion. Am folgenden Tag normal.

3. März. Intravenöse Injektion von 300 cbcm. Tuberkulo-

toxin. Diese Injektion wird ohne Erscheinungen vertragen. Auch selbst keine Erhöhung der Temperatur.

20. März. Subkutane Injektion von 100 mgr. schwach virulenter Tuberkelbazillen, suspendiert in 800 cbcm. physiologischer Kochsalzlösung, vier Injektionsstellen. Die Flüssigkeit wird nicht wegmassiert. 1 Stunde nach der Injektion lässt man das Tier eine halbe Stunde bewegen.

2. April. Die leichten Schwellungen, die sich erst an den Injektionsstellen entwickelt hatten, sind vollkommen verschwunden.

Intravenöse Injektion von 50 mgr. stark virulenter Tuberkelbazillen. Diese Kultur wurde aus einer Hylusdrüse eines Hundes gezüchtet, der mit virulenten in Pferdeserum-Glyzerin-Bouillon gezüchteten Tuberkelbazillen geimpft worden war, die vorher gut mit schwach alkalischer physiologischer Kochsalzlösung gewaschen sind. Das Tier zeigt einige Minuten nach der Injektion leichte Schwindelanfälle, steht schwach auf den Beinen, fällt aber nicht. Am folgenden Tag ist das Tier wieder vollkommen normal.

15. April. Intravenöse Injektion von 5 mgr. mechanisch fein geriebener virulenter Tuberkelbazillen, suspendiert in 100 cbcm. physiologischer Kochsalzlösung. Unmittelbar nach der Injektion bekommt das Tier einen heftigen Schwindelanfall und stürzt zu Boden. Atmung sehr schnell. Puls 90. Abgang von Faeces. Pupillen weit, doch deutliche Reaktion. Korneareflex intakt. Nach 3 Stunden hat das Tier sich erholt und steht von selbst auf. Abends normale Esslust und keine Temperaturerhöhung.

24. April. Intravenöse Injektion von 200 mgr. säurefester Stäbchen, ebenfalls zwischen Walzen fein zerrieben. Dieses

Material war von 8 verschiedenen Stämmen abkömmlich, von denen je 25 mgr. genommen wurden. Heftige Reaktionserscheinungen. Einige Minuten nach der Injektion fällt das Tier zu Boden und zeigt starke Krämpfe in allen vier Extremitäten. Atmung 60. Puls 125. Dieser Zustand bleibt drei Stunden bestehen. Darnach wird die Atmung langsam und viel oberflächlicher. 8 Stunden nach der Injektion geht das Tier ein. Bei der Sektion findet man einzelne subpleurale Blutungen. In den anderen serösen Häuten werden keine Blutungen gefunden. In der Lunge sind dagegen einzelne zirkumskripte Hämorrhagien vorhanden Tuberkulöse Veränderungen wurden nicht festgestellt. In allen anderen Organen, namentlich auch im Zentralnervensystem wurden keine krankhaften Veränderungen gefunden.

Aus diesem Protokoll ergiebt sich neben der Möglichkeit einer aktiven Immunisierung des Pferdes gegenüber virulenten Tuberkelbazillen vor Allem die enge Verwandtschaft zwischen Tuberkelbazillen und säurefesten Stäbchen. Die entstandenen reaktiven Fermente nach der Einverleibung von Tuberkelbazillen erwiesen sich später im stande zu sein, die Aufbaustoffe der säurefesten Stäbchen zerlegen zu können und hierbei entstanden chemische Gifte, die innerhalb einiger Stunden ein scheinbar vollkommen gesundes Versuchstier zu Grunde zu richten vermochten. (S. Kapitel über Morphologie und Verwandtschaft und über Serumkrankheit und Serumbehandlung).

PROTOKOLL B.

2. März. 3 Meerschweinchen werden mit Sputum von florider Lungentuberkulose geimpft. Bei allen drei Versuchstieren entwickelt sich nach einigen Tagen Schwellung der regionären Lymphdrüsen. Nach vier Wochen Tötung der Tiere. In Lungen, Leber, Milz werden starke tuberkulöse Veränderungen gefunden. Nach vorangehender mikroskopischer Untersuchung auf Tuberkelbazillen werden viele Bazillen enthaltende Gewebestückchen mit Quarzsand in einem sterilen Mörser fein gerieben und auf Glyzerinagar geimpft, welcher mit einem Drittel seines Volumens sterilen Meerschweinchenserums erstarrt war, und ebenfalls auf festem Glyzerin-Rinderserum.

16. April. Von den 40 angefertigten Kulturen sind 8 sehr gut entwickelt. Diese Kulturen wurden übergeimpft, zum Teil in Glyzerinbouillon, vermischt mit einem Zehntel Meerschweinchenserum, zum Teil in Glyzerinbouillon mit einem Zehntel Pferdeserum.

20. Mai. Die gut entwickelten Kulturen wurden in Pferdeserum-Glyzerinbouillon übergeimpft und bei jeder folgenden Ueberimpfung die Menge Bouillon verringert.

20. Aug. Jetzt haben wir Kulturen zur Verfügung, welche ein sehr gutes Wachstum auf verdünntem Glyzerin-Pferdeserum zeigen.

21. Aug. Intravenöse Impfung von 3 Hunden je mit 200 mgr. dieser Kultur und 50 cbcm. normalen Pferdeserums.

24., 27., 30. Aug. Wiederholung der Impfung mit Pferdeserum.

12. September. Alle Tiere sind stark abgemagert, kurz-

atmig, zeigen hohe Rektaltemperaturen und essen wenig.

15. Sept. Einer der Hunde wird am Morgen tot aufgefunden. Bei der Sektion findet man eine ausgebreitete Tuberkulose der Lunge und eine Miliartuberkulose der Leber; ausserdem eine tuberkulöse Entzündung der Hylus- und retroperitonealen Lymphdrüsen.

16. Sept. Die beiden anderen Hunde werden verblutet. Von dem einen Hunde wird das Blut direkt mittelst einer Glasröhre in Agar von 40 Gr. aufgefangen und schräg dann erstarrt. Das Blut des zweiten Hundes wird aufgefangen und das ausgepresste Serum wird auf 40 Gr. erwärmt und mit Glyzerinagar von 40 Gr. vermischt. Jetzt kommt der hierneben abgebildete Apparat zur Verwendung. Eine grosse Petrischale, deren Boden eine Anzahl grösserer Löcher enthalt, wird auf eine flache Glasschale gestellt und dann mit einer dünnen Lage dieser Mischung gefüllt. Nach der Erstarrung wird das Material mit in oben beschriebener Weise fein geriebenem tuberkulösem Material geimpft und zwar von dem Hunde, von dem das Serum abstammte. Diese Petrischale wird jetzt an zwei Glasstäbchen aufgehängt, in ein Gefäss mit physiologischer Kochsalzlösung gestellt und das Ganze mit einer Glasplatte bedeckt in den Thermostat gebracht.

4. October. Die Kochsalzlösung wird auf Tuberkulotoxin untersucht und zwar in der früher angegebenen Weise. Ebenfalls kann man das Tuberkulotoxin erhalten, wenn man die mit tuberkulösem Gewebe geimpften Blutagarkulturen in feine Scheibchen schneidet und das Toxin in Physiologischer Kochsalzlösung zur Diffusion bringt.

1. Juli. Eine Kultur Klimmer'scher Bazillen, durch den

Direktor des Reichsseruminstitutes zur Verfügung gestellt, wird auf Hundeserumglyzerin-Agar geimpft und bei Zimmertemperatur zur Entwicklung gebracht. Nach wiederholten Ueberimpfungen gelingt es, diese Kultur bei 28 Gr. C. wachsen zu lassen.

12. Aug. Dieses Kulturmaterial wird in einem Amnionsäckchen in die Bauchhöle von Kaninchen gebracht. Nach 8 Tagen zeigen die Tiere keine Erscheinungen. Die Bauchhöhle wird steril eröffnet und die stark geschrumpften Säckchen entfernt. Das Material wird zum Teil bei Meerschweinchen und zum Teil bei Hunden intravenös injiziert, während man gleichzeitig dafür sorgt, dass man den Tieren jeden zweiten Tag Tuberkulotoxin einspritzt. Von einer grossen Anzahl in dieser Weise behandelter Versuchstiere starben mehrere. Aus den Organen derselben wurden Kulturen erhalten, die in keiner Beziehung von echten Tuberkelbazillenkulturen abwichen.

Aus diesem Protokoll ergiebt sich erstens, dass die Tuberkelbazillen auch unter besonderen Verhältnissen in künstlichen Nährböden einen toxinartigen Körper sezernieren und zweitens, dass durch Kaltblüterpassage mitigierte Tuberkelbazillenkulturen durch besondere Behandlung mittelst Tuberkulotoxin wieder in normale Tuberkelbazillenkulturen zurückgebracht werden können (Fig. XIV).

PROTOKOLL C.

12. April. Pferd 15, 8 Jahre, Stute. Intravenöse Injektion 100 cbcm. Tuberkulotoxin. Am Abend 0.8 Gr. Temperaturerhöhung, keine Schweisssekretion. Am folgenden Morgen frisst das Tier nicht. Temperatur noch 1 Gr. höher. Am Abend eine nochmalige Erhöhung von 0,8 Gr. Am dritten Tage ist die Temperatur wieder normal. Das Tier hat gute Fresslust und zeigt keine Krankheitserscheinungen.

26. April. Zweite Injektion von 100 cbcm. Tuberkulotoxin. Temperatur am Abend um 1.2 Gr. erhöht und leichte Schweisssekretion. Am folgenden Tag ist das Tier normal.

10. Mai. Dritte Injektion von 100 cbcm. Tuberkulotoxin. Keine Temperaturerhöhung und keine einzige Krankheitserscheinung.

30. Mai. Intravenöse Injektion von 250 cbcm. Tuberkulotoxin, welche ohne Erscheinungen vertragen werden.

20. Juni. Intravenöse Injektion eines halben Liter Tuberkulotoxin, worauf das Tier in keiner Weise reagiert. Am 2. Juli wird dieselbe Injektion wiederholt und auch jetzt tritt keine Reaktion ein.

15. Juli. Intravenöse Injektion von 300 mgr. Tuberkuloprotein, von mechanisch zerriebenen Tuberkelbazillen herstammend.

21. Juli. Wiederholung derselben Injektion. Das Tier reagiert in keiner Weise.

1. August. Im Serum des Tieres können keine Agglutinine und keine Ambozeptoren nachgewiesen werden.

10. August. Agglutination gegenüber dem Stamm, von dem das Protein herstammte, deutlich positiv. Die Komplementbin-

dungsmethode ergiebt das Vorhandensein von Ambozeptoren.

16. August. Subkutane Injektion von 1 Gramm Tuberkuloprotein, von 6 verschiedenen Tuberkelbazillenstämmen herstammend, gelöst in 400 cbcm. physiologischer Kochsalzlösung, an 10 Injektionsstellen. Am folgenden Tag sind sechs Stellen schmerzhaft geschwollen, das Tier frisst nicht, zeigt aber keine Temperaturerhöhung. Nach 12 Tagen ist jede lokale Reaktion verschwunden und ist das Tier vollkommen normal.

2. September. Wiederholung derselben Injektion wiederum an 10 Stellen. Am folgenden Tag sind alle Injektionsstellen mehr oder weniger schmerzhaft geschwollen. Nach 12 Tagen sind diese Schwellungen alle bis auf eine zurückgegangen, in der linken Flanke. Diese zeigt deutliche Fluktuation und enthält nach Inzision dicken Eiter. Nach Behandlung mit 1 $^0/_0$ Protargollösung ist der Abszess nach 10 Tagen ausgeheilt.

24. September. Intravenöse Injektion von 1 Gramm hochvirulenter Tuberkelbazillen, die einige Male hintereinander mit schwach alkalischer physiologischer Kochsalzlösung gewaschen waren. Diese Tuberkelbazillen waren suspendiert in 400 cbcm. schwach alkalischer physiologischer Kochsalzlösung. Mit der Injektion wurde Morgens um 7 Uhr angefangen und zwar mit 40 cbcm. Darauf erfolgten in Zwischenräumen von $^1/_2$ Stunde weiter Injektionen von 40 cbcm. Bei allen Impfungen, bei denen anaphylaktische Erscheinungen zu befürchten sind, ist es ratsam, solche fraktionellen Injektionen vorzunehmen.

Am Mittag des Impftages ist das Tier lustlos, isst nicht, hat eine Temperaturerhöhung von 2 Gr. Keine Schweisssekretion. Am folgenden Tag bleibt die Temperatur erhöht,

das Tier trinkt viel, frisst aber nicht. Innerhalb 6 Tagen kehrt die Temperatur langsam zur Norm zurück. Das Tier zeigt wieder Fresslust und hat sich nach 14 Tagen ganz erholt.

Es empfiehlt sich, die Tiere während der Appetitlosigkeit mit Milch zu füttern. Volle Milch wird von den meisten Pferden nicht gern genommen, mit Wasser verdünnte Milch aber wohl.

14. Oktober. Intravenöse Injektion von 500 cbcm. Tuberkulotoxin, welche ohne Symptome vertragen werden.

20. Oktober. Subkutane Injektion von Tuberkuloprotein, herstammend von 1 Gramm hochvirulenter Tuberkelbazillen, suspendiert in 400 cbcm. schwach alkalischer physiologischer Kochsalzlösung und ebenso wie früher über 10 Stellen verteilt eingespritzt. Am folgenden Tag sind 8 Stellen deutlich schmerzhaft geschwollen. An zwei Stellen keine Reaktion. Nach 10 Tagen ist alles resorbiert, ohne dass es irgend wo zur Abszessbildung gekommen ist.

Dieses ist eines der wenigen Tiere, bei dem der Immunisierungsprozess glatt von statten gegangen ist und wobei als Endresultat ein hochwertiges Immunserum erhalten wurde.

Aus diesem Protokoll ergiebt sich, dass Reinjektionserscheinungen bei der Immunisierung mit Tuberkulotoxin nicht einzutreten brauchen und dass man durch eine zweckmässige Immunisierungsmethode bei der Verwendung von Tuberkuloprotein und lebenden Tuberkelbazillen die gefährlichen Reinjektionserscheinungen verhüten kann. S. weiter für die Kontrolle des Immunserums Protokoll 4.

PROTOKOLL D.

Meerschweinchen. 24 Meerschweinchen werden mit je 1 Oese hochvirulenter Tuberkelbazillen subkutan in der Leistengegend geimpft. 6 Meerschweinchen werden als Kontrolltiere benutzt ohne weitere Behandlung. Bei weiteren 6 Meerschweinchen werden gleichzeitig mit den Tuberkelbazillen je 4 cbcm. Immunserum (siehe Protokoll 3) injiziert. Die letzten 12 werden wie folgt behandelt. Das erste Tier dieser Reihe erhält einen Tag nach der bazillären Impfung 4 cbcm. Immunserum, das zweite Tier dieselbe Dosis nach zwei Tagen und so weiter jedes Tier einen Tag später die gleiche Dosis. Von weiteren Seruminjektionen wurde mit Rücksicht auf anaphylaktische Erscheinungen abgesehen. Das Experiment spielte sich in folgender Weise ab.

Die ersten 6 Tiere gingen alle an Tuberkulose ein. Bei der Sektion ergab sich ein lokaler Ulcus an der Impfstelle, starke Schwellung und Verkäsung der regionären Lymphdrüsen. Diffuse Tuberkulose von Milz, Leber und Lungen. Alle Organe enthalten bei Ueberimpfung für Meerschweinchen virulente Tuberkelbazillen. Der Ablauf war bei den folgenden 6 Meerschweinchen, die mit Serum behandelt waren, ein ganz anderer. Tiere 9 und 11 gingen an Tuberkulose zu Grunde. Bei der Sektion fand man an der Impfstelle einen viel kleineren Ulcus als bei den Kontrolltieren. Die Leistendrüsen waren nur mässig geschwollen. Nur die Milz enthielt zahlreiche Tuberkel, während in der Leber und den Lungen dieselben nur vereinzelt angetroffen wurden. Die anderen 4 Tiere dieser Versuchsreihe wurden nach drei Monaten getötet. Bei der Sektion wurden bei Tier 7

keine tuberkulösen Veränderungen gefunden. Bei den übrigen drei fand man nur geringe lokale Veränderungen und vereinzelte Tuberkel in der Milz. Von den Tieren 13 bis 24 starben 19 bis 24 an Tuberkulose wie die Kontrolltiere, nur mit dem Unterschied, dass der Tod später eintrat. Die Versuchstiere 13 bis 18 leben alle noch nach drei Monaten. Sie werden alsdann getötet. 13, 14 und 15 zeigen nur geringe Veränderungen an der Impfstelle, geringe Anschwellung der regionären Lymphdrüsen und sparsame Tuberkel in der Milz. 16, 17 und 18 zeigen bei der Sektion ein analoges Bild, aber mit diesem Unterschied, dass auch in der Leber und den Lungen geringe tuberkulöse Abweichungen gefunden wurden.

Aus den Versuchen ergiebt sich, dass der präventive Wert des Serums belangreich war, dass der therapeutische Wert, wenn schon vorhanden, nur gering war.

Für das weitere Studium des Serums wurde mit Pferden, Kaninchen und Hunden experimentiert.

Pferd. 2 vollkommen gesunde Pferde werden je mit 1 Gramm hochvirulenter Tuberkelbazillen, in 100 cbcm. physiologischer Kochsalzlösung emulgiert, intravenös injiziert. Bereits nach 5 Tagen zeigen die Tiere deutliche klinische Krankheitserscheinungen. Die Fresslust hat nachgelassen. Die Temperatur ist besonders am Abend erhöht. Atmung sehr frequent. Bei der Auskultation hört man hier und da Ronchi. 14 Tage nach der Injektion sind die Tiere, vorall nach Bewegung sehr kurzatmig, husten und sind stark abgemagert. Temperatur abends noch erhöht bei schnellem Puls. Ueberall am Thorax feuchte Rasselgeräusche. Ausser Milch mit Wasser und Brot weigeren die Tiere jede Nahrung. Am 15. Tag

nach der Injektion erhalten beide Tiere 1 Liter des in Protokoll 3 beschriebenen Tuberkuloseimmunserums intravenös injiziert. Einige Minuten nach der Injektion zeigen beide Tiere und besonders das eine Erscheinungen, die nicht von den Reinjektionserscheinungen zu unterscheiden sind, welche bei wiederholten Injektionen mit Tuberkelbazillen eintreten. Das am stärksten reagierende Tier zeigt die folgenden Erscheinungen. Das Tier schwankt auf den Beinen und stürzt schliesslich zu Boden. Die Atmung wird sehr schnell, ebenfalls der Puls. Harn und Faezes laufen ab. Cornealer Pupillenreflex vorhanden. Nach einigen Stunden haben sich beide Tiere wieder erholt. Bereits drei Tage nach der Injektion des Serums sind die Tiere klinisch bedeutend besser. Atmung und Puls gehen langsam zurück. Die Temperatur ist heruntergegangen und die Fresslust zum Teil zurückgekehrt. Diese Besserung ist bleibend und nach drei Wochen sind beide Tiere normal, namentlich sind auch die Ronchi verschwunden. Später sind beide Tiere in der früher beschriebenen Weise immunisiert und noch heute gehören sie zu den Serum liefernden Tieren des Stalles.

Hund und **Kaninchen.** Zwei Hunde und zwei Kaninchen, welche intravenös mit hochvirulenten Tuberkelbazillen geimpft sind, magern langsam ab. Drei Wochen nach der Impfung zeigen alle Versuchstiere klinische Abweichungen. Ein Hund und ein Kaninchen werden mit Tuberkuloseimmunserum (Protokoll 3) eingespritzt. Die zwei anderen Tiere werden als Kontrolle verwandt. 24 Stunden nach dieser Injektion werden alle Tiere getötet und zeigen alle gleiche makroskopische tuberkulöse Veränderungen. Organstückchen von Leber und Lunge werden gehärtet und mikroskopisch

untersucht. Hierbei ergiebt sich ein fundamenteller Unterschied zwischen den Organen der Tiere, die mit und ohne Serum behandelt sind. Bei den injizierten Tieren findet man in der Umgebung der Tuberkel und in denselben eine viel stärkere Leukozytose als bei den nicht behandelten Tieren. In verschiedenen Präparaten kann eine deutliche Phagozytose nachgewiesen werden (Fig. II).



ERRATUM.

Seite 224, letzte Zeile, *statt*: Fig. II, Fig. XI.



Fig. 1. Halsimpfung mit Tuberkulotoxin und avirulente Tuberkelbazillen. 24 Stunden nach der Impfung.
Fig. 2. Halsimpfung desselben Pferdes mit avirulenten Tuberkelbazillen an der anderen Seite. 12 Stunden nach der Impfung.
Fig. 3. Dasselbe Pferd, 24 Stunden nach der Impfung.
Fig. 4. Halsimpfung in der negativen Phase mit virulenten Tuberkelbazillen (starke Schwellung und Lymphangoitis).
Fig. 5. Controllimpfung zu Fig. 4 bei einem immunisierten Pferde.

untersucht. Hierbei ergiebt sich ein fundamenteller Unterschied zwischen den Organen der Tiere, die mit und ohne Serum behandelt sind. Bei den injizierten Tieren findet man in der Umgebung der Tuberkel und in denselben eine viel stärkere Leukozytose als bei den nicht behandelten Tieren. In verschiedenen Präparaten kann eine deutliche Phagozytose nachgewiesen werden (Fig. II).

Fig. XIII.



Fig. 1. Halsimpfung mit Tuberkulotoxin und avirulente Tuberkelbazillen. 24 Stunden nach der Impfung.

Fig. 2. Halsimpfung desselben Pferdes mit avirulenten Tuberkelbazillen an der anderen Seite. 12 Stunden nach der Impfung.

Fig. 3. Dasselbe Pferd, 24 Stunden nach der Impfung.

Fig. 4. Halsimpfung in der negativen Phase mit virulenten Tuberkelbazillen (starke Schwellung und Lymphangoitis)

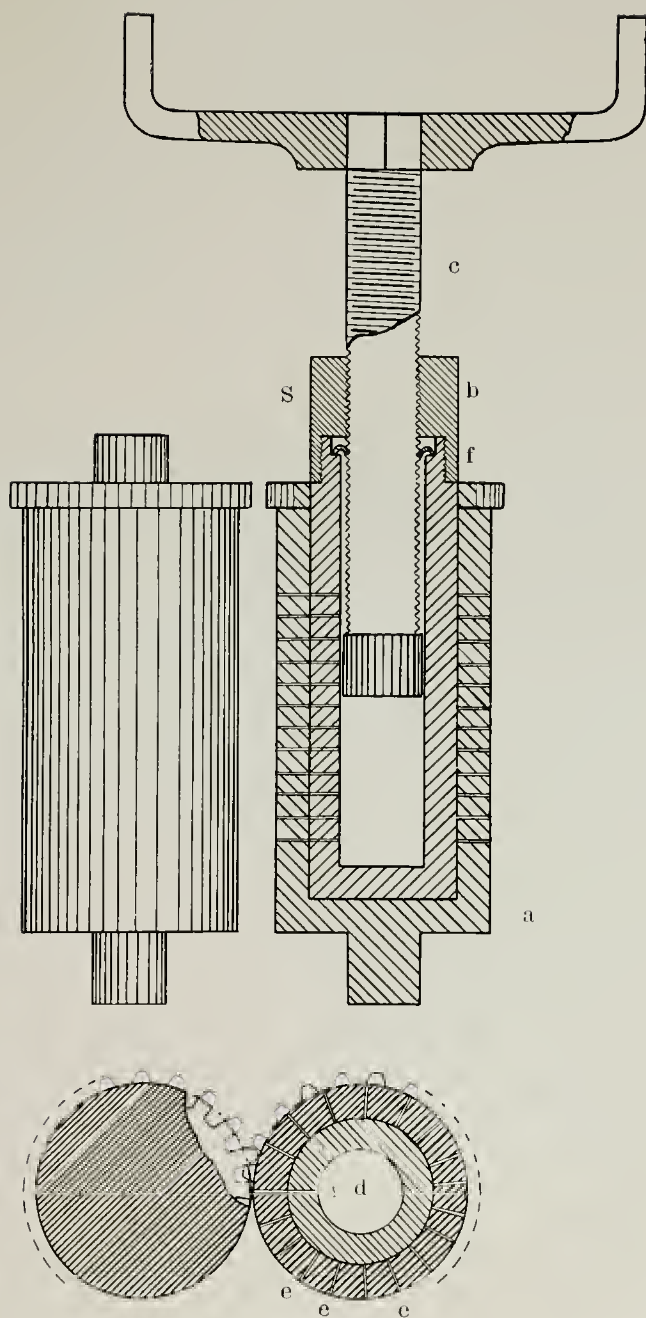
Fig. 5. Controllimpfung zu Fig. 4 bei einem immunisierten Pferde.

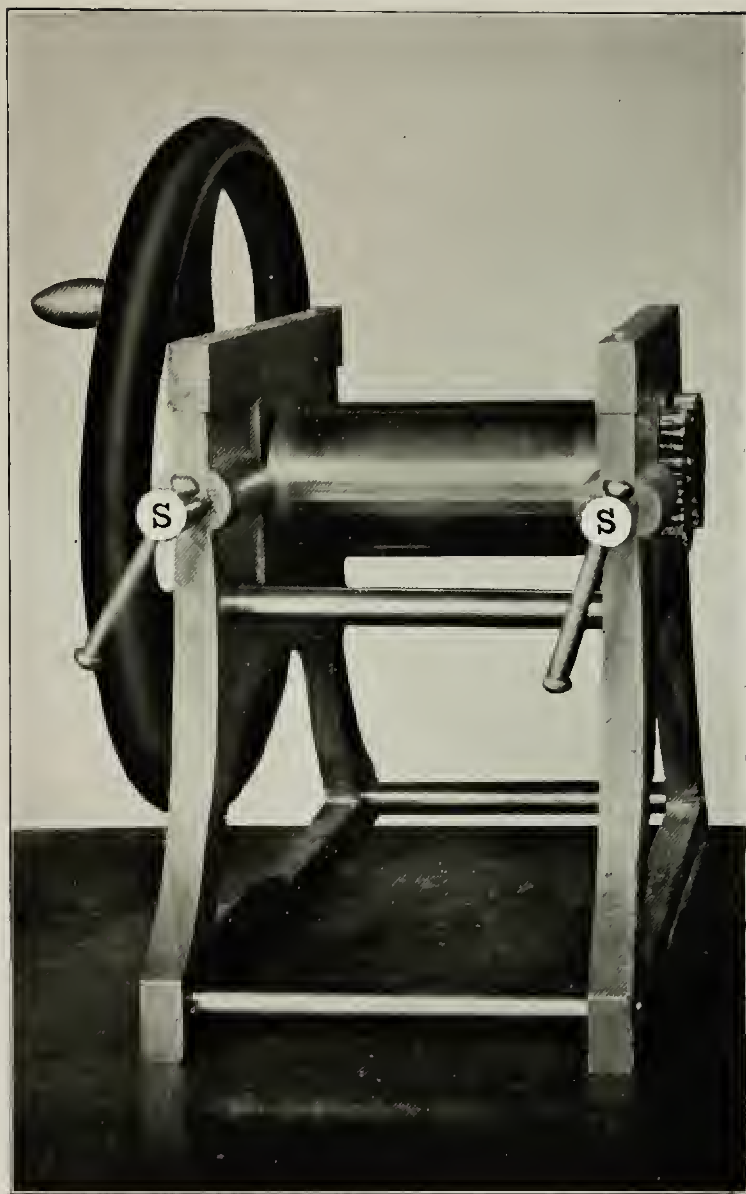
Fig. XIV.



Apparat für die Herstellung des Tuberkulotoxins. (Siehe nähere Erklärung Seite 216.)

Fig. XVa.




S
S

Erklärung zu Fig. XV^a und XV^b. Für die mechanische Zertrümmerung van Tuberkelbazillen kann man vorteilhaft nebenstehende Walze verwenden. (Fig. XV*b*).

Um das Material genau in die tangentiale Berührungsfläche der Walzen zu bringen kann man die modification wie in Fig. XV*a* angegeben, anwenden. In Walze *a* befindet sich ein Hohlcylinder *b*, welcher in einen Stativ befestigt ist. Der Cylinder enthält eine Reihe feine Durchbohrungen, welche sich in einer Ebene befinden, bestimmt durch die Achsen der Walzen und die tangentiale Berührungsfläche. Hohlcylinder *a* welcher um Hohlcylinder *b* sich dreht, enthält ebenfalls feine Durchbohrungen, welche alle in verschiedenen Ebenen liegen, die durch die Achse der Walze gehen. Das zu verarbeitende Bazillenmaterial wird mittelst der Schraube *c* in den Hohlcylinder *b* eingepresst. Bei *f* befindet sich ein Rückschlagventil, welches das Zurückdrängen des Materials verhindert. Mit Hülfe der Schrauben S (fig. XV*b*) werden die Walzen festangedrückt. Bei gleichzeitiger Drehung der Walzen wird durch Schraube *c* das Material so stark hereingepresst, dass der Schraubendruck *c* grösser wird als der Walzenwiderstand. Sobald Durchborungen *d* met Durchbohrungen *e* communizieren wird das Material zwischen die Walzen gepresst. Die Walzen machen mit Hülfe van zwei gleichen Kammräder die gleiche Anzahl Umdrehungen. Da aber die eine Walze etwas grösser ist als die andere findet auch noch ein Verschieben der kleineren Walze gegen die grössere statt, wodurch das Material stärker zerrieben wird.

(Der Walzenapparat wurde hergestellt von meinem Amemensis J. J. Zeegerman in der Werkstätte des hiesigen Laboratoriums).

SCHLUSSBETRACHTUNGEN.

Ebenso wie alle wissenschaftlichen Fragen hat sich auch das Problem der Tuberkulose im Laufe der Jahrhunderte langsam entwickelt, doch wird die langsame Entwicklung stets während eines kürzeren oder längeren Zeitraumes gekennzeichnet und beherrscht durch mehr oder weniger wichtige Entdeckungen, die die autodidaktisch sich entwickelnde Wissenschaft immer wieder in der guten Richtung vorwärtstreiben. Man kann sich über den gegenwärtigen Stand eines wissenschaftlichen Zweiges nicht besser orientieren als durch die Erforschung seiner geschichtlichen Entwicklung.

Der Begriff Tuberkel und der genetische Zusammenhang zwischen diesem pathologisch-anatomischen Begriff und Tuberkulose stammt aus dem 17. Jahrhundert und wird zuerst bei Sylvius angetroffen, der die Tuberkel für vergrösserte Lymphdrüsen hielt. Nachdem zuerst Morgagni und später Baillie bewiesen hatten, dass der Tuberkel keinen drüsenartigen Bau besass, schuf Bayl den Begriff der Miliartuberkulose und fand er bei Tuberkulose die Tuberkel nicht allein, wie frühere Forscher meinten, in

den Lungen, sondern ebenfalls in den verschiedensten Organen. Einen grossen Fortschritt verdanken wir BAYL, als er den Entwicklungsgang des Tuberkels näher studierte und als sein Endstadium die Verkäsung und die Erweichung beschrieb.

Fehlerhaft war es von BAYL, als er andere von der Tuberkulose aetiologisch verschiedene Krankheiten wie Karzinom, Gangrän als Phthisie cancereuse und Phthisie ulcereuse bei der Tuberkulose unterbrachte.

Schon bald wurde dieser Fehler von LAENNEC entdeckt, der die Auffassung vertrat, dass diese Krankheiten mit der Tuberkulose nichts zu tun hatten.

Vorall als BAYL die akute generalisierte Miliartuberkulose als eine allgemeine Metastase von einem verkästen Herd aus definiert hatte, fasste man allgemein den Ausgang in Verkäsung und Tuberkulose als ein und denselben Prozess auf und dieses, trotzdem VIRCHOW bereits vor Jahren eine Verkäsung als das Endstadium von aetiologisch verschiedenen Krankheitsprozessen beschrieben hatte.

Von grossem Einfluss auf die Entwicklung des Problems der Tuberkulose sind die experimentellen Untersuchungen gewesen, die von LAENNEC vorbereitet, auch durch KLENCKE und besonders durch VILLEMIN zu einem glänzenden Abschluss gebracht worden sind.

Noch heute sieht man bewunderend auf ein Genie, das in der vorbakteriologischen Zeit mit beinahe niemals versagender Sicherheit wirklich tuberkulöses Material aus einem verkästen Herd, Sputum von Tuberkulösen und perlsüchtige Lymphdrüsen als solche durch das Tierexperiment zu definieren und von Krankheitsstoffen zu unterscheiden

wusste, von denen wir heute wissen, dass sie genetisch mit der Tuberkulose nicht zusammenhängen.

Im Jahre 1882 endlich wurde die Krone auf dieses Werk gesetzt und konnte Koch feststellen, dass der Tuberkelbazillus die specifische und einzige Ursache der Tuberkulose war.

Die Entdeckung einer Reihe anderer spezifischen Krankheitskeime war bereits vorabgegangen und unter ihnen sind solche, von denen man sich heute mit Recht verwundern kann, dass sie nicht schon früher entdeckt waren. Wer über bakteriologische Hülfsmittel und biologische Kenntnisse verfügt, für den ist die Reinkultivierung der verschiedensten Mikroorganismen wie z. B. der Staphylococcen, Cholerabazillen u. s. w. nicht mit Schwierigkeiten verbunden. Ganz anders verhält sich die Sache aber mit den Tuberkelbazillen und besonders derjenige, der jahrelang mit den Schwierigkeiten gekämpft hat, die sich beim Studium dieser Mikroorganismen immer wieder zeigen, ist heute noch voll Bewunderung über die Art und Weise, wie Koch mit beinahe mathematischer Sicherheit eines der schwierigsten Probleme gelöst hat.

Mit der Entdeckung des Tuberkelbazillus trat das Studium der Tuberkulose in ein ganz anderes Stadium. Mit dieser Entdeckung wurde die Ansteckungsfähigkeit dieser Erkrankung mehr in den Vordergrund geschoben, und damit auch ihre grosse sociale Bedeutung. Hand in Hand mit der Entwicklung der Infektions- und Immunitätslehre lernte man auch das Wesen der tuberkulösen Infektion zu analysieren und besser zu begreifen. Mit der Entwicklung der Erkenntnis in dieser Richtung trat auch das wichtigste Kapitel aus der Biologie der Tuberkulose, die Therapie

hervor und nicht gerne möchte ich eine Arbeit wie diese abschliessen, ohne noch einmal mit Nachdruck auf die Therapie der Tuberkulose hingewiesen zu haben.

Jeden Krankheitsprozess im allgemeinen und denjenigen der Tuberkulose im besondern kann man versuchen, in verschiedener Weise zum Stillstand zu bringen. Man kann dem kämpfenden Organismus zu Hülfe kommen:

1e. mit rein hygienisch diaetetischen Massregeln

2e. mit chemischen Stoffen

3e. mit aktiver Impfung und

4e. mit passiver Impfung.

Bei einer Krankheit wie die Tuberkulose, eine Volkskrankheit, die nach den Nägelischen Untersuchungen besonders in den Schichten der Bevölkerung, die am meisten ihre Zuflucht zu einer Krankenhausverpflegung nehmen müssen und dadurch am häufigsten zur Sektion kommen, beinahe kein einziges Individuum unangetastet lässt, ist es nicht zu verwundern, dass man alle Kräfte angespannt hat, um durch zweckmässige Massregeln diese Krankheit zurückzudrängen.

Das eine Mal hat man sich auf eine der eben angegebenen Methoden beschränkt, das andere Mal hat man mehrere derselben gleichzeitig verwandt und noch stets ist man nicht ans Ziel gelangt.

Es lohnt der Mühe, sie einzeln und in ihrem wechselseitigen Verhältnis zu besprechen.

Die hygienisch-diätetische und die medicamentöse Behandlung.

Vor Allem waren es die Sanatoriumärzte, welche sich jeder spezifischen Therapie der Tuberkulose widersetzten und der Meinung waren, dass man gerade durch ausschliesslich hygienisch-diaetetische Massregeln die Krankheit bestreiten könnte. Ein starker Beweis, dass diese Auffassung nicht richtig war und dass die Tuberkulose nur bis zu einer gewissen Grenze durch derartige Massregeln zurückgedrängt werden kann, ist die Tatsache, dass besonders in der letzten Zeit in zahlreichen Sanatorien passiv und aktiv gegen die Tuberkulose immunisiert wird.

Solange aber die Sanatoriumbehandlung noch nicht der Gegenstand einer ständigen Staatsfürsorge ist, so lange also eine Sanatoriumbehandlung nicht bei Personen aus den ärmeren Ständen stattfinden kann, solange wird auch die Sanatoriumbehandlung nicht im stande sein, die Tuberkulose nennenswert als Volkskrankheit zu bekämpfen. Denn wenn eine Sanatoriumbehandlung ausschliesslich oder doch zur Hauptsache nur den Patienten aus finantiell besser gestellten Kreisen zu gute kommt, dann folgert daraus, dass die Aermeren zu Hause behandelt werden müssen und es sind dann gerade diese, welche für die Umgebung am gefährlichsten sind. Solche Wohnungen und die Folgen der ärmlichen Verhältnisse sind allgemein die Hauptursache, dass durch den fortwährenden Kontakt eine Infektion hier ausserordentlich erleichtert wird.

Alle Massregeln, welche man im Sanatorium nehmen

kann, sowohl im Interesse des Patienten wie seiner Umgebung, können auch wohl in den Häusern der Reicheren genommen werden, aber in denen der Armen ist dies so gut wie unmöglich und es sind gerade diese Kreise, wo die Tuberkulose am verheerendsten wütet und von wo aus sie sich weiter verbreiten kann.

Neben der socialen Kontraindikation für die Sanatoriumbehandlung steht noch eine andere, welche bei den Patienten selbst gelegen ist und welche ebenfalls eine Behandlung mit genügender Aussicht auf Erfolg in diesen Isoliereinrichtungen ausschliesst.

Wenn sich ein Patient, und dies tun nicht wenige, selbst gegen eine Sanatoriumbehandlung widersetzt und wenn der Patient eine Verpflegung im häuslichen Kreise der isolierten Verpflegung den Vorzug giebt, und das lehrt die Erfahrung eines jeden praktischen Arztes, dann wird die Sanatoriumbehandlung mehr Schaden als Heil anrichten. Dasselbe ist der Fall bei Patienten, welche in den Sanatorien Heimweh bekommen und nach Hause verlangen. Der nicht verständige Arzt, welcher diese Patienten im Sanatorium zu behandeln versucht, schadet dem Patienten und gleichzeitig indirekt der ganzen Sanatoriumbehandlung.

Der Arzt, der zuerst mit voller Ueberzeugung auf Grund seiner ausgezeichneten Beobachtungen die Meinung aussprach, dass die Tuberkulose unter zweckmässiger Behandlung heilen könnte, ist Brehmer gewesen. Kurz nach Brehmer's Tod begann diese Auffassung in Fachkreisen und bei Laien mehr und mehr Eingang zu finden und immer wieder muss man bedauern, dass der grosse Görbersdorfer während seines Lebens so wenig bekannt gewesen ist. Ueberall wurden

Sanatorien errichtet und noch nicht so lange her, besonders nach dem Ende der ersten Tuberkulinaera, begann, nicht am wenigsten bei den Sanatoriumärzten, die Meinung festen Fuss zu fassen, dass man bei der Behandlung der Tuberkulose nur von der Isolierung und Verpflegung in Sanatorien Heil erwarten könnte.

Wenn man dies alles in Betracht zieht, dann verdient CORNETS Wort ernstliche Erwägung:

„Die Heilstätten haben sich in der Tat nicht bewährt. Die nackten Zahlen der Resultate sprechen zu deutlich, als dass man sich länger darüber Illusionen hingeben könnte".

Er fügt aber hinzu, dass sie als humanitäre Einrichtungen, wo man die Patienten lehrt, wie sie handelen müssen, um die Natur bei ihrem Heilprozess zu unterstützen und wo man sie unterrichtet, wie sie sich betragen müssen, um für ihre Umgebung nicht gefährlich zu sein, ein Recht auf ihre Existenz haben. Aus Allem ergiebt sich, dass die Sanatorien die Einrichtungen für die social schlechter Gestellten sind, was m. E. unmittelbar in sich schliesst, dass bei der enorm grossen Anzahl Tuberkulöser von einer genügenden Sanatoriumbehandlung keine Rede sein kann, ohne dass diese der Gegenstand ständiger Staatsfürsorge wird.

Doch auch dann wird man sich grossen Schwierigkeiten gegenüber befinden und nicht am wenigsten solchen socialer Art. Wer als praktischer Arzt die Mühe gesehen hat, womit ein Sanatoriumpatient sich wieder an das alte minderwertige Milieu gewöhnt, VIRCHOW nannte die Sanatoria Heimstätte anstatt Heilstätte, wird sich fragen müssen, was

wird geschehen, wenn die Sanatoriumbehandlung in so grossem Maassstabe durchgeführt werden sollte.

Die stets mehr zunehmende Verwendung einer medikamentösen Behandlung, besonders aber auch die fortwährende Zunahme der aktiven Immunisierung in verschiedenen Sanatorien beweist zur Genüge, dass die hygienisch diaetetische Behandlung allein nicht hinreicht und dass man mit vollem Recht zu anderen Behandlungmethoden seine Zuflucht nimmt.

Kaum einen Monat her hielt EHRLICH eine Reihe von Vorträgen, die sich zur Hauptsache auf chemotherapeutischem Gebiet bewogen und die für Biologen und besonders auch für jeden Kliniker, der wissen will, was er therapeutisch erreichen kann, äusserst lehrreich sind.

In einem dieser Vorträge über moderne Chemotherapie hat EHRLICH das Ideal der Therapie erreicht und mit Recht wird dieses Ideal von ihm Therapia magna sterilisans genannt.

Wir wollen kurz auseinandersetzen, wie EHRLICH zu dieser Therapia magna sterilisans gekommen ist. Die Schlafkrankheit in den Tropen und andere verwandte Krankheitszustände werden durch einzellige Organismen, die zu der Familie der Flagellaten und Trypanosomen gehören, verursacht.

Auf rein empirischem Wege wurde gegen diese Trypanosomen ein Mittel gefunden, das Atoxyl, das auf den Verlauf der durch diese Organismen verursachten Krankheit einen zweifellos günstigen Einfluss ausübt. Die Untersuchungen von UHLENHUTH und LEVADITI, wobei Trypanosomen in vitro der Einwirkung des Atoxyls ausgesetzt wurden, zeigten, dass das Atoxyl nicht im stande war, diese Organismen zu töten. In Gemeinschaft mit BERHHEIM und GULBRANDSEN fand EHRLICH bei seinen Untersuchungen über

die Struktur des Atoxyls, im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, welche vermuten liessen, dass das Arsenik an eine Amidogruppe gebunden war, dass es aus einem aromatischen Kern bestand, woran in Parastellung eine Amidogruppe an ein Arsendioxyd gebunden war und Ehrlich untersuchte nun, in welcher Weise eigentlich das Atoxyl im lebenden Organismus seine günstige Wirkung ausübte. Er fand, dass dieser Stoff im lebenden Organismus reduziert werden musste und dass durch diese Reduktion Produkte entstanden, welche in vitro eine sehr starke Giftwirkung auf die Mikroben entfalteten. Bei Verwendung dieser neuen, durch Reduktion erhaltenen Produkte ergab sich, dass sie im infizierten Versuchstier im stande waren, die Trypanosomen zu töten, dass sie aber ebenfalls den behandelten Organismus zu Grunde richteten. Diese Produkte binden sich also nicht allein an die Parasieten, sondern auch an das Protoplasma lebenswichtiger Organe.

Sie zeigen also, um mit Ehrlich zu reden, nicht allein Parasitropie, sondern auch Organotropie. Der wirksame Bestandteil, der den Tod der Trypanosomen herbeiführt, ist das an den aromatischen Kern gebundene reduzierte Arsen. Durch andere Atomgruppen wird das Arsen sowohl an die Parasiten als auch an das Körperprotoplasma gebunden. Durch eine grosse Reihe synthetischer Untersuchungen gelang es Ehrlich, in das Arsenyd, dies ist der Name, welcher von ihm dem Atoxyl gegeben wurde, Gruppen einzuführen, wodurch die Organotropie aufgehoben wurde, aber gleichzeitig die Parasitropie erhalten blieb.

Dieser neue von ihm konstruierte Stoff tötete die Trypanosomen in vitro und in vivo, ohne das Protoplasma des

infizierten Organismus anzugreifen. Die Therapia magna sterilisans war gefunden.

Es ist durchaus nicht meine Absicht, hier die Unmenge chemischer Mittel zu besprechen, welche im Laufe der Zeit gegen die Tuberkulose empfohlen sind.

Von dem Einen wird das alte Tannin noch mit Wärme verteidigt, während der Andere Kreosot, Ichthyol, Guajakol und ähnlichen Präparaten den Vorzug giebt. Ein Dritter wird versuchen, durch die von Landerer empfohlene Zimmtsäure den Herd zur Schrumpfung zu bringen. Alles dies selbstverständlich mit wechselndem Erfolg. Ein Erfolg, der oft auffallend mit der mehr oder weniger objektiven Auffassung des Tuberculosetherapeuten zusammenhängt.

Es steht fest, dass wir kein spezifisches Mittel gegen die Tuberkulose besitzen, dass wir noch weit davon entfernt sind, um diese Krankheit mit einem Mittel bekämpfen zu können, das im stande ist, die Bazillen zu vernichten, ohne dem Organismus zu schaden.

Und doch lohnt es der Mühe, um einige Augenblicke bei einer solchen idealen Therapie stillzustehen. Was bei Trypanosomen möglich war, kann auch bei bakteriellen Infektionskrankheiten wie die Tuberkulose zu den Möglichkeiten gehören. Spezifisch wirkende Körper kennen wir besonders bei der Immunisierung, doch diese können die grosse Gefahr der Anaphylaxie mit sich bringen. Bevor man diese Gefahr kennen lernte, glaubte man in der Serumtherapie eine ideale Behandlung gefunden zu haben und diese hat jahrelang die chemotherapeutischen Untersuchungen aufgehalten. Es ist mit Freuden zu begrüssen, dass durch die

Ehrlich'sche Schule das Ideal der Therapia magna sterilisans in so treffender Weise wieder in den Vordergrund geschoben ist.

Die aktive Immunisierung.

Verhältnissmässig kurze Zeit, nachdem Koch den Tuberkelbazillus als die spezifische Ursache der Tuberkulose entdeckt hatte, übergab er der Welt in der Form des Alttuberkulins ein Vaccin, das im stande sein sollte, den tuberkulösen Prozess zum Stillstand zu bringen. Dieses Alttuberkulin wird heute meistens durch die mechanisch sterilisierten Bazillenemulsionen verdrängt. Gross waren die Erwartungen, die man dem Alttuberkulin entgegenbrachte, viel zu gross, denn niemals hat Koch der Welt das Recht gegeben, von diesem Impfstoff zu verlangen, dass er jeden Fall von Tuberkulose zur Heilung bringen könnte. Nicht weniger gross war denn auch der Sturz der Tuberkulintherapie und doch muss man sich bei dem Studium der ersten Tuberkulinaera darüber verwundern, dass dies möglich war. Im Gegenteil, man hätte sich wundern müssen, wenn einer so genialen Untersuchung, wie der Koch'schen nach der Ursache der Tuberkulose, eine Heilmethode, die ganz auf diese Untersuchung sich stützte, gefolgt wäre, die nur allein zu ungünstigen Ergebnissen geführt hätte. Allmählich, viel zu spät, hat man zum Nachteil mancher Tuberkulösen eingesehen, dass es nicht das Tuberkulin war, das die Tuberkulinperiode zu Fall brachte, sondern dass es einzig und allein die unrichtige Verwendung war.

Man erwartete vom Tuberkulin Alles. Kranke im letzten Stadium, Kranke mit secundären Infektionen, Kranke mit Influenzabazillen wurden tuberkulinisiert, zum grossen Nachteile der Patienten und zum nicht geringeren Nachteile der Reputation des Tuberkulins.

Nur einzelne Kliniker, deren genialer praktischer Blick ihnen bei der Auswahl der Patienten den guten Weg wies, wurden vor Enttäuschung bewahrt und blieben Anhänger der neuen Behandlungsmethode. Langsam beginnt das Tuberkulin wieder Terrain zu gewinnen, aber wir sind noch weit entfernt von der Zeit, dass, wie BANDELIER und ROEPKE sich ausdrücken „der Unkenruf der Gegner nur noch in der Literatur nachhallt".

Noch stets findet man zahllose Aerzte, und unter ihnen gewiss nicht die am wenigsten gewissenhaften, die das Tuberkulin nur unter sehr grosser Reserve verwenden und die auf der anderen Seite Niemand eines Kunstfehlers zeihen, wenn er das Tuberkulin nicht gebraucht. Und das alles sind die Folgen der ersten unrichtigen Verwendung. Wer über genügend klinische Erfahrung verfügt, wer auf dem Gebiete der praktischen Immunitätslehre kein Fremder ist, kann heute die Fälle aussuchen, die für eine Tuberkulinbehandlung geeignet sind.

Die richtige Auswahl der Fälle beherrscht neben der zweckmässigen Verwendung des Tuberkulins die ganze Frage und im Lager der Aerzte findet man neben den Tuberkulintherapeuten absolute Gegner. Ihre Anzahl ist aber gering. Es bestehen jedoch zwei andere grosse Gruppen, die *eine*, prinzipiell mehr zu den Anhängern des Tuberkulins gehörend, sondert doch Fälle von Tuberkulose

aus, bei welchen sie die Verwendung des Tuberkulins als einen Kunstfehler auffasst; die andere, prinzipiell mehr zu den Gegnern gehörend, nimmt doch auch Fälle an, wobei sie Erfolg von einer Tuberkulinbehandlung erwartet.

Niemals darf man dabei vergessen, dass die Tuberkulinisierung ein aktiver Immunisierungsprozess ist, d. h. ein Prozess, bei welchem man das infizierende Agens, wenn auch in veränderter Form, einbringt, bei welchem man den Organismus zwingt, seine Immunkörper selbst zu produzieren, beides Momente, die noch eine gewisse Reservekraft, besser gesagt noch eine Neigung zur selbstständigen Abwehr seitens des Organismus voraussetzt.

Die Neigung zur Abwehr kann man in zweierlei Weise feststellen und zwar auf klinischem und auf biologischem Wege.

Der Arzt, der einen Tuberkulösen in Behandlung bekommt, welcher fortwährend fiebert, anaemisch ist, vermagert und zu Haemoptoe neigt, würde einen Kunstfehler begehen, wenn er diesen Patienten mit Tuberkulin behandeln wollte. Aber er würde ebenfalls sich eines Kunstfehlers schuldig machen, wenn er einem Patienten mit einem lokalen Herd, z. B. mit Augentuberkulose, der sich übrigens vollkommen gesund fühlt, doch bei welchem, um einen geläufigen Ausdruck zu gebrauchen, die Selbstimpfung fehlt, das Tuberkulin enthalten würde. Schwieriger zu beurteilen würde der folgende Fall sein.

Ein Patient mit einem vollkommen latenten Herd, heute meistens Nägeli-herd genannt, der früher keine Symptome verursachte, erkrankt an Influenza, wird hiervon wieder hergestellt, doch bleibt kränklich, zeigt eine leichte Abender-

höhung der Temperatur, Nachtschweiss und wird allmählich anaemisch. Der frühere lokale Herd zeigt anfänglich wenig Erscheinungen. Wer eine Influenzaepidemie mitgemacht hat, kennt solche Patienten. Soll man diese mit Tuberkulin behandeln oder nicht? Das Blut wird untersucht und mit den verschiedenen ausführlich beschriebenen Immunitätsreaktionen findet man im Serum einen Ueberfluss an Immunkörpern. Die Agglutinationsreaktion ist positiv, die Komplementbindungsmethode ergiebt das Vorhandensein von Ambozeptoren. Das Serum ist im stande, einen Laboratoriumstamm von Tuberkelbazillen so zu beeinflussen, dass sie leicht durch Leukozyten aufgenommen, phagozytiert werden. Auf Grund der Blutuntersuchung befindet sich ein solcher Patient in der positiven Phase. In dieser Arbeit wurde bewiesen, dass die Wright'schen Phasen, obgleich nicht allgemein verwendbar, doch bei Tuberkulose angetroffen werden. Und doch würde man hier mit der Tuberkulinbehandlung einen grossen Fehler begehen. Erstens haben die Immunkörper hier nichts mit dem gegenwärtigen Zustande zu tun. Sie datieren aus einer früheren Zeit und die klinischen Erscheinungen weisen darauf hin, dass aus dem lokalen Herd Stoffe in die Zirkulation übergehen, die durch die dort vorhandenen Antistoffe nicht neutralisiert werden, Stoffe, die einen toxinartigen Charakter haben müssen. Die einzige rationelle Therapie, die hier angebracht sein würde, ist eine rein antitoxische und mit Nachdruck habe ich in dieser Arbeit darauf hingewiesen, wie man auch bei Tuberkulose mit Toxin und Antitoxin rechnen muss.

Wenn wir annehmen, dass man einen solchen Patienten mit einem Tuberkulin behandelt, dann wird man, falls man

nicht einen sehr virulenten, mechanisch getöteten Stamm als Vaccin verwendet, kein Toxin in den Körper hineinbringen und daher auch keine Antitoxinproduktion erwarten können. Wohl aber wird man die Möglichkeit herbeiführen, dass noch mehr Ambozeptoren gebildet werden als bereits vorhanden sind und dadurch ein Missverhältnis zwischen Ambozeptoren und Komplement schaffen, das nicht anders als verhängnisvoll für den behandelten Organismus werden kann.

Aus dem Gesagten ergiebt sich, dass das Tuberkulin eine Waffe, ja selbst eine mächtige Waffe im Streit gegen die Tuberkulose ist, aber nur in der Hand desjenigen, der damit umzugehen versteht. Und das ist entweder der klinisch geschulte Bakteriologe oder der bakteriologisch geschulte Kliniker.

Die Tatsache, dass Fälle vorhanden sind, die für eine Tuberkulinbehandlung ungeeignet sind, führt uns von selbst zur passiven Immunität.

Die passive Immunität.

Wir stellten bereits fest, dass eine grosse Anzahl Menschen an Tuberkulose leidet, bei denen die Natur selbst den Heilprozess in die Hand nimmt. Sie vaccinieren sich selbst in zweckmässiger Weise. Antikörper werden gebildet und die Heilung kommt früher oder später zu Stande.

Daneben kennen wir eine grosse Gruppe von Kranken,

bei denen der Verlauf der Erkrankung weniger günstig ist. Doch auch sie zeigt keine starke Neigung zur Verschlechterung. Die Selbstimpfung fehlt oder geschieht nicht in zweckmässiger Weise. Die von ihr abhängige zweckmässige Bildung der Antikörper bleibt aus.

Sie sind die angewiesenen Kranken für eine Tuberkulinbehandlung. Es ist aber noch ein Rest von Kranken vorhanden, bei denen weder das eine noch das andere der Fall ist. Diese Kranken verschlechtern sich fortwährend. Frei sezernierte Gifte, Zerfalls- und vielleicht auch Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen richten den Organismus langsam aber sicher zu Grunde und dies, weil ihm das Vermögen fehlt, in zweckmässiger Weise seine Antikörper zu bilden. Bei diesen Kranken ist eine passive Behandlung angebracht, bei ihnen muss man die Antikörper fertig gebildet einführen. Dies kann aber heute nicht anders als in der Form von Immunsera geschehen, und dies, wir erwähnten es schon ausführlich, bringt eine neue Gefahr mit sich. Das Unvermögen, um gegenüber dem einen Antigen, dem Tuberkelbazillus und seinen Produkten, Antikörper zu bilden, schliesst noch nicht in sich, dass ebenfalls keine Antikörper gegenüber einem anderen Antigen, den Bestandteilen der normalen Sera, gebildet werden können.

Wenn dies wohl der Fall ist, dann tritt die Serumkrankheit mit all ihren nachteiligen Folgen in die Erscheinung, um dem doch schon angetasteten Organismus noch mehr zu schädigen.

Diese Serumkrankheit kann bei dem heutigen Standpunkt nur auf zweierlei Weise vermieden werden und zwar dadurch, dass man die Immunsera auf rektalem Wege ein-

führt, oder dadurch, dass man die Antikörper im reinen Zustande bereitet. Bei der rektalen Behandlung drängt sich sofort die Frage auf, ob die Antikörper unverändert, also in wirksamer Form resorbiert werden. Wenn dies wirklich der Fall ist, und für eine Reihe Antikörper kann dies bewiesen werden, dann hat man bereits viel gewonnen. Denn es ist eine feststehende Tatsache, dass nach rektaler Einverleibung das Serum weder beim Versuchstier noch beim Menschen als Antigen wirken kann, wodurch wiederum die Serumkrankheit ausgeschlossen ist. Auch mit Bezug auf die Bereitung reiner Immunkörper sind wir heute nicht mehr so hoffnungslos. M. E. liegt die Lösung dieser Frage auf dem Gebiet der Dialyse und der Diffusion.

Antitoxin und andere Antikörper diffundieren in Gelatine und in Agar und es hat sich bei meinen Untersuchungen in der letzten Zeit gezeigt, dass sie dies schneller tun als die als Antigen wirkenden Eiweisskörper des Blutserums. Bei meiner frühern Abhandlung über Dialyse, Eiweisschemie und Immunität habe ich festgestellt, dass die Diffusion von Eiweissstoffen durch Säuren, Alkalien und Salze beherrscht wird und zwar in der Weise, dass Säuren und Salze die Diffusionsschnelligkeit erhöhen, Alkalien dahingegen dieselbe erniedrigen, und die Eiweissstoffe zu positiv osmotisch wirkenden Produkten machen.

Eine Erhöhung der Diffusionsschnelligkeit der Antikörper bei möglich gleichzeitiger Erniedrigung der Diffusionsschnelligkeit der als Antigen wirkenden Eiweissstoffe könnte der Schlüssel für die Lösung dieses Problems sein. Wenn man einmal die Antikörper in die tieferen Lagen einer Gelatine- und Agarsäule hat diffundieren lassen, dann kann man sie hieraus

wieder in eine indifferente, nicht als Antigen wirkende Lösung zurückdiffundieren lassen.

Obschon in kurzer Zeit aus dem Leidenschen Laboratorium eine ausführliche Publikation über Serumkrankheit und Serumbehandlung erscheinen wird, habe ich doch gemeint, dass auch an dieser Stelle ein Ausblick auf die mögliche Lösung dieser Frage angebracht sei.

BENUTZTE LITERATUR.

MONOGRAPHIËN.

E. Abderhalden, Lehrbuch der Physiologischen Chemie. Berlin—Wien, 1906.

Baginsky, Die Sernmtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- und Kaiserin Friedrich Krankenhaus in Berlin. Berlin, 1895.

Bandelier u. Roepke, Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberculose. Würzburg, 1909.

M. Beck, Zur Frage der säurefesten Bazillen. Tuberc. Arb^{n} a. d. kaiserlichen Gesundheitsamte. 3. Heft. Berlin, 1905.

A. Bernthsen, Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie. Brannschweig, 1909.

J. Bongert, Bacteriologische Diagnostik der Tierseuchen für Tierärzte und Studierende der Veterinärmedizin. 2^{e} Aufl. Leipzig, 1908.

E. Buchner, H. Bnchner und M. Hahn, Die Zymasegärung. München.

A. von Bunge, Lehrbnch der organischen Chemie für Mediciner. Leipzig, 1906.

W. Bussenius n. H. Cossmann, Das Tubercnlin TR. Seine Wirkung und seine Stellung in der Therapie der inneren und äusseren Tuberculose. Berlin, 1898.

Van Calcar, Dialyse Eiweisschemie und Immunität. Leiden—Leipzig, 1908.

Id. Klinische Bacteriologie (holl.) Leiden, 1906.

Id. Die Fortschritte der Immunitäts- und Spezifizitätslehre seit 1870. G. Fischer, Jena, 1907.

Van Calcar, Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen für Klinik nnd Laboratorium. Leiden—Leipzig, 1908.

Canon, Die Bakteriologie des Blutes bei Infectionskrankheiten. Jena, 1905.

Chantemesse, Sérothérapie de la fièvre typhoïde. Paris, 1907.

O. Cohnheim, Die Physiologie der Verdaunng und Ernährung. Berlin—Wien, 1908.

G. Cornet, Die Tuberculose. Berlin, 1907.

J. Denys, Le bouillon filtré dn bacille de la tuberculose. Louvain—Paris, 1905.

Deutsch n. Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig, 1903.

A. Diendonné, Immunität, Schützimpfung und Serumtherapie. Leipzig, 1908.

E. Dnclaux, Traité de Microbiologie. Paris, 1898.

Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschnng. Berlin, 1904.

Gamaleia, Elemente der allgemeinen Bacteriologie. Berlin, 1900.

A. Gamgee, Die physiologische Chemie der Verdung. Leipzig u. Wien, 1897.

Th. Graham, Collected Chemical and Physical Researches. Edinburgh, 1876.

E. Grawitz, Die Pathologie des Blntes. Leipzig, 1906.

J. Israel, Aktinomykose des Menschen. Berlin, 1885.

M. Jakoby, Immunität und Disposition nnd ihre experimentellen Grundlagen. Wiesbaden, 1906.

L. Kamen, Prophylaxe u. Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Wien, 1906.

Köhler, Tuberkulin und Organismns. Jena, 1905.

Kolle u. Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infectionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. Berlin—Wien, 1906.

Kolle u. Wassermann, Handbuch der Pathogenen Microörganismen. Jena, 1903.

H. Kossel, Die Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum. Berlin, 1895.

R. Krans und C. Levaditi, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Jena, 1908.

L. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen.

Levaditi, Antitoxische Prozesse. Leipzig, 1905.

F. Löffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von den Bacterien. Leipzig, 1887.

Lubarsch, Untersuchungen über die Ursache der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin, 1891.
Luigi Luciani. Physiologie des Menschen. Uebers. Baglioni ü. Winterstein. Jena, 1905.
E. Metschnikoff, l'Immunité dans les maladies infectienses. Paris,1901.
W. Mignla, System der Bakterien. Handbuch der Morphologie, Entwickelungsgeschichte nnd Systematik der Bakterien. I u. II. Jena, 1897 u. 1900.
L. Morochowetz, Die Einheit der Proteinstoffe, historische und experimentelle Untersnchungen. Berlin, 1906.
A. Müller, Allgemeine Chemie der Kolloïde. Leipzig, 1907.
Johannes Petruschky, Die wissenschaftlichen Grnndlagen und die bisherigen Ergebnisse der Serumtherapie. Klinische Vorträge, No. 212.
W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie. 2. Anflage. Leipzig, 1897.
Von Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit. Leipzig nnd Wien, 1905.
C. Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena, 1904.
Id. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Jena, 1908.
Rona, Allgemeine Chemie der Eiweisskörper.
Samuely, Einteilung u. Eigensch. d. tierischen Proteïne.
Glikin, Fette u. Lipoïde.
Weinland, Verdanung u. Resorption bei Wirbellosen.
Starling, Die Resorption vom Verdauungskanal ans.
Friedemann, Parenterale Resorption.
Wo. Ostwald, Grnndriss der Kolloïdchemie. Dresden, 1909.
Otto, Die staatliche Prüfung der Heilsera. Jena, 1906.
P. Römer, Spezifische Ueberempfindlichkeit und Tuberculoseimmunität. (Brauers Beiträge). Würzbnrg, 1908.
Rothschild, Nene Gesichtspunkte in der Tuberculintherapie. (Brauers Beiträge). Würzburg, 1908.
W. Rüppel, Die Proteïne. Selbstverlag von E. Behring. Marburg,1900.
Sanerbeck, Neue Tatsachen nnd Theorien in der Immunitätsfrage. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. Bd. XI, 1907.
S. Sawamura, Experimentelle Studien zur Pathogenese und Serumtherapie des Tetanus. Arbeiten aus dem Inst. z. Erf. der Inf. Krhtn. in Bern. Leipzig, 1909.
Siegenbeek van Heukelom, Experimenteele onderzoekingen met doode tuberkelbacillen. (holl.). Leiden, 1905.

J. Steinhans, Grundzüge der Allgemeinen Pathologischen Histologie. Leipzig, Akademische Verlagsgesellschafft m. b. H. 1909.

Wassermann, Experimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift für R. Koch. Jena, 1904.

Weber u. Taute, Die Kaltblütertuberculose. Tuberc. Arbeiten a. d. Kaiserlichen Gesundheitsamte. 3. Heft. Berlin, 1905.

Weber, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft. II u. III. Tuberc. Arbeiten a. d. Kaiserlichen Gesundheitsamte. 3 u. 6. Heft. Berlin, 1907.

Weber und Titze, Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberculose. Tuberculose-Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. 7. Heft. Berlin, 1907.

W. Welch and J. Schamberg, Acute contagious Diseases. Londen, 1905.

A. Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberculose-Immunität. Würzburg, 1909.

A. E. Wright, Studien über Immunisierung. Jena, 1909.

Id. Kurze Abhandlung über Antityphusinokulationen. Jena, 1906.

Fitze und Weidanz, Infectionsversuche an Hunden mit Tnberkelbazillen des Typus bovinus und Tuberkelbazillen des Typus humanus. Tuberc. Arbeiten a. d. Kaiserlichen Gesundheitsamt. 9. Heft. Berlin, 1908.

ZEITSCHRIFTLITERATUR.

Abbot, A. C. and Gildersleeve, N., The etiol. signif. of the acidresisty group of bact. and the coideuce i. favour of their botan. relat. to bac. tub. Z. f. Tb. Bd. 4, H. 3.

Id. An the Actinomyceslike develop. of some of the aciv resist bac. C. f. B., Bd. XXX, No. 12.

Arloing, F., Existe-t-il un rapport eutre l'action chimiotaxique de certains sérums se rapportant sur la tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch? Comptes rendus de la Société de Biologie, 1902.

Arloing, L., Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. Congrès de médec. int. à Montpellier, 1898, 13 Apr.

Id. Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1898.

Arloing, Démonstration expérimentale de l'unité de la tuberculose. Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie, 1903.

Id. Infection tuberculeuse du chien par les voies digestives. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1903.

Arloing et Courmont, Valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin. Congrès pour la tuberculose à Paris, Juillet, 1898.

Id. Séro-diagnostic de la tuberculose. Zeitschr. für Tuberkulose und Heilstättenwesen, Bd. 1, Heft 1 u. 2.

Id. Ueber den Wert der Serumreaktion für die Frühdiagnose der Tuberculose. Deutsche Medic. Wochenschr. 1900, No. 43.

Arloing et Courmont, Technique et résultats du séro-diagnostic de la tuberculose. Congrès contre la tuberculose à Londres.

Id. De L'action du froid et des antiseptiques sur la conservation des cultures homogènes des bacilles tuberculeux destinées à l'agglutination. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1901.

Id. Variations de l'agglutination des bacilles de la tuberculose. Revue de la tuberculose, 1904, No. 3 en 5.

Id Agglutination comparée des cultures homogènes de tuberculose humaine et bovine par les sérums obtenus en inoculant de ces cultures. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1904.

Arloing et Paviot, Du diagnostic histologique de la tuberculose expérimentale chez les mammifères domestiques. Revue de la tuberculose, 1904, No. 1 en 2.

Ascoli, G., Morph. d. Bakt. und ihre Bezieh. z. Virul. D. m. W., 1901.

Auché et Hobbs. Action de la tuberculose morte injectée dans la cavité péritoneale des grenouilles. Comptes rend. de la Société de Biologie, 1897.

Id. Etat de la virulence de la tuberculose humaine après son passage sur la grenouille. Compt rend. d. l. Société de Biol., 1898.

Id. De la non transformation en tuberculose pisciaire de la tuberculose humaine inoculée à la grenouille. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1899.

Id. De la non multipl. du bac. tub. hum. ou aviaire, chez la grenouille, à la temp. ord. C. r. biol., 1899.

Id. Evolut. de la tub. aviaire ch. la grenouille. C. r. biol., 1899.

Id. De la tub. chez la grenouille. A. d. m. exp. T. 12, 1900.

Auclair, Les modifications du bacillus tuberculeux humain. Archives d'anatomie pathologique et de médecine expérimentale, 1903.

Id. La nature des processus tuberculeux éclairée par l'étude des poisons du bacille de Koch. L'intoxication tuberculeuse locale. Revue de la tuberculose, 1904, No. 1—2.

Id. Etude expér. sur les poisons du bac. tub. hum. Th. de Paris. Steinheil, 1899.

Id. Virul. d. bac. tub. A. d. m. exp., 1897.

Babes et Levaditi, Sur la forme actinomycosique du bacille de la tuberculose. Archiv. de médec. expér. et d'anat. path., 1897.

Bartels, Ein Beitrag zur Frage der Angewöhnung an das Tuberculin. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 1902.

Bataillon, Dubard et Terre. Un nouveau type de tuberculose. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1897.

Bataillon, Möller u. Terre. Ueber die Identität des Bazillus des Karpfens (Bataillon, Dubard et Terre) und des Bazillus der Blindschleiche (Möller). Zeitschr. f. Tuberculose und Heilstättenwezen, Bd. 3.

Bataillon et Terre. La forme saprophytique de la tuberculose humaine et de la tuberculose aviaire. Comp. rend. de l'Académie des sciences, 1897.

Id. Tuberculose et pseudotuberculose. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1899.

Bauer, Komplementablenkung bei Tuberkulose (80. Versamml. D. Naturforscher, 1908) D. med. Wochensch. 1908, No. 42.

Id. Ueber den Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung der Tuberkulose. Münchn. med. Wochenschr. 1909, No. 2.

Id. Ueber Komplementbindung bei der Tuberkulose der Kinder. (Verhandl. der Gesellsch. f. Kinderheilk. Köln, 1908). Arch. f. Kinderheilk. 1908.

Beck, Beiträge über die Unterscheidung der Bazillen von menschlicher und tierischer Tuberkulose, namentlich nach Infektion verschiedener Tiere. Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch. Jena, 1903.

Beck und Rabinowitsch, Ueber den Werth der Courmont'schen Serumreaktion für die Frühdiagnose der Tuberkulose. Deutsche Medic. Wochenschr. 1900. 21 Juni.

Id. Weitere Mitteilungen über den Werth der Arloing-Courmontsche Serumdiagnostik bei Tuberculose speziell bei Rindertuberkulose. D. Medic. Wochenschr. 1901, No. 10.

Id. Ueber den Werth und die Bedingungen der Arloing-Courmontsche Serumreaction. Zeitschr. für Hygiene u. Infect. Krankheiten. Bd. 37.

Von Behring, Säuglingsmilch u. Säuglingssterblichkeit. Therapie der Gegenwart. 1904, No. 1.

Id. Phthisiogenese und Tuberkulosebekämpfung. Deutsche Medic. Wochenschrift. 1904. No. 6.

Bendix, Ueber die Serodiagnose der Tuberkulose. Deutsche Medic. Wochenschrift. 1900, No. 14.

Bonome (Präzipitat bei Tb.), Zentr. bl. f. Bakt. 1905, Bd. 38.

Bordet, Les sérums hémolytiques, leurs Antitoxines et les théories des sérums cytolysiques. Ann. de l'Inst. Past. 1900. Bd. XIV.

Id. La méthode de mise en évidence des sensibilisatrices et ses applications récentes. Bull. de l'Ac. Royale de Méd. de Belg. 26 V, 1906.

Bordet, La fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. Revue historique et critique. Zeitschr. f. Imm. forschung. Ref. Bd. I, H. 1.

Bordet-Gay, L'absorption de l'alexine et le pouvoir antagoniste des sérums normaux. Ann. de l'Inst. Past. 1908. Bd. XXII, No. 8.

Bordet-Gengou, Sur l'existence de Substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'Inst. Past. 1901, Bd. XV.

Id. Les sensibilisatrices du bacille tuberculeux. Compt. rend. Acad. des Sciences. 1903, Bd. 137.

Bouchard, L'unité de la tuberculose. Tribune médicale. (Paris) 1902.

Braun, Ueber den Nachweis der Antigene mittels der Komplementfixationsmethode. Berl. klin. Woch. 1907, No. 48.

Buard, De la séro-réaction tuberculeuse chez l'enfant. Thèse de Bordeaux. 1900.

Buchner, H., Ueber Kochs neue Tuberkulinpräp. B. kl. W. No. 15 1897.

Citron, Ueber Tuberkuloseantikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Woch. 1907, No. 36.

Clément, Contribution à l'étude du séro-diagnostic de la tuberculose; son application au cas de tuberculose chirurgicale. Thèse de Lyon, 1900.

Courmont, Les bacilles acido-résistants et le diagnostic de la Tuberculose. Lyon médical, 1904.

Id. Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux. Presse médicale 1898, No. 49.

Id. Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux. Congrès pour la tuberculose de Paris, juillet 1898.

Id. L'agglutination du bacille de Koch par les sérosités tuberculeuses. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1900.

Courmont et Descos, Cultures homogènes, liquides et mobilité des bacilles acido-résistants. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1902.

Descos, Le séro-diagnostic de la tuberculose chez les enfants. Thèse de Lyon, 1902.

Dieudonné, Zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen. Bd. II.

Id. Ueber Anpassung der Säugetiertuberkelbazillen an den Kaltblüterorganismus. Sitzungsberichte der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg, 1902. November.

Id. Weitere Mitteilungen über die Anpassung der Säugetiertuberkelbazillen an Kaltblüter. Sitzungsberichte der phys. med. Gesellschaft. Würzburg, 1903.

Dubard, Sur quelqnes propriétés nouvelles du bacille de Koch. Comptes rendus de la Société de Biologie 1898, 20 April.

Id. Transformations de la tubercnlose humaine par le passage sur les animaux à sang froid. Bull. de l'Acad. de médec. Bd. 38.

Id. Des modifications de la tnberculose et de son adaption à la série animale. 4. Congrès pour l'étude de la tuberculose 1898.

Eiseuberg, Ueber die Verwertung des Inhalts von Vesikatorblasen zu biologischen Untersuchungen. D. Med. Woch. 1909, No. 14.

Eiseuberg nnd Keller. Ueber die Spezifizität der Serodiagnostik der Tuberkulose. Centrallblat f. Bacteriologie u. Parasitenkunde, 1903.

Engelhardt, Histol. Veränderung uach Einspritzung abgetöteter Tb. Baz. Z. f. H. 1902. Bd. 41. H. 2.

Feistmantel, Säure- u. Alkoholfestigkeit d. Streptothrix farcinica u. d. Bez. d. Streptothrich. z. d. säuref. Pilzen. C. f. B.1902, Bd. 31.

Feitu, L'agglutination dn bacille de Koch, par les épanchements tuberculeux. Thèse de Lyon, 1900.

Fräukel, C., Untersuchnngen über die Sernmdiagnose nach dem Verfahren vou S. Arloing nnd P. Courmont. Hygienische Rnndschau 1900; No. 13.

Id. Disknssion zu dem von Behring'schen Vortrage über Phthisiogenese und Tuberknlosebekampfnng. Deutsche Medic. Wochenschr. 1904, No. 6.

Friedmann, Spontane Lungentuberknlose bei Schildkröten nnd die Stellung des Tuberkelbazillus im System. Zeitschr. für Tuberkulose und Heilstättenwesen. Bd. IV, 1905, No. 5.

Id. Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Tnberkulose. Deutsche Medic. Wochenschr. 1904, No. 5.

Id. Immunisiernng gegen Tuberknlose. Deutsche, med. Wochenschrift. 1903, No. 50.

Friedrich, Ueb. strahlenpilzähnlich. Wuchsf. d. Tb. B. i. Tierkörper D. m. W. 1897, No. 41.

Friedrich u. Nösske, Stud. üb. d. Lokal. d. Tb. B. etc. (1 Ventrik.) und über aktinomycesähnl. Wuchsform. i. Tierkörp. Zieglers Beitr. Bd. 26. 1899.

Fritzche, Experimentelle Untersuchungen über biologische Beziehnngen des Tuberkelbazillus zu einigen anderen säurefesten Mikroorganismen nnd Aktinomyzeten. Arch. f. Hyg. 1908. Bd. 65, H. 3.

Froment, Séro-diagnostic de la tuberculose chez le vieillard. Comptes rendns de la Société de Biologie, 1903.

Fromme, A., Ueber Strahlenpilzähnlichen Bildungen des Tuberkelbacillns. Inaug. Dissert. Giessen, 1903.

Gay, The fixation of alexines by spezific sernm precipitates. Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 39, H. 5.

Gengou, Les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Ann. de l'Inst. Past. 1902, Bd. 16.

Id. Nouvelle contribution à l'étude des sensibilisatrices des bacilles tnbercnlenx. Bull. de la Soc. Biol., 1906.

Id. Zur Kenntnis der antituberkulösen Sensibilisatoren. Berl. Klin. Woch., 1906, No. 48.

v. Hansemann, Ueber säuref. Baz. b. Python reticularis. C. f. B., 1903, Bd. 34.

Hawthorn, De la séro-réaction tuberculeuse et sa valeur pour le diagnostic précoce de la tuberculose. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1902, No. 19.

Id. Cultures homogènes du bacille de la tnbercnlose en eau peptonée, etc. ibid. 1903, No. 11.

Id. Nonvelle note snr les cultures homogènes du bacille de la tuberculose hnmaine en eau peptonée et sur la séro-réaction obtenue avec ces cnltures, ibid. 1903, No. 22.

Ilvento, Sull' agglutinabilità del bacillo tubercolare per siere differenti et sua importanza diagnostica. Riforma medica, 1902, No. 36 & 37.

De Jong, La tubercnlose humaine et celle des animaux domestiques sont elles dues à la même espèce microbienne: le bacille de Koch? Rapport présenté an Congrès d'Hygiène à Brnxelles en 1903.

Klebs, Die Herstellung eines unschädl. Tnberkulins u. Wirkung d. Kochschen Mittels auf Tb. d. Tiere. W. m. W, No. 15, 1891.

Klemperer, Ueber d. Bezieh. d. säurefest. Saprophyten (Ps. Tb. B.) z. d. Tb. B., Z. f. kl. M., Bd 48, 1903.

Klimmer, Die Rindertb., i. Bezieh. z. H. Tb. u. i. Bekämpf. M. m. W., 1905.

Knopf, Die Früherkennnng der Tnberculose. Zeitschrift für Tuberknlose nnd Heilstättenwezen, Bd. 1.

Koch, R., Ueber die Agglutination von Tuberkelbazillen und über die Verwertnng dieser Agglutination. Deutsche Medic Wochenschrift, 1901.

Id. Weit. Mitteil. üb. d. Tuberkulin. D. m. W., 1891.

Krompecher, Recherches sur le traitement des animaux tubercnleux par la méthode de Landerer et sur la virulence des bacilles tnbercnleux. Annal. de l'institut Pasteur, 1900.

Landmann, Nachweis von Antituberkulin vermittels der Komplementbindungsmethode. Münchn. med. Woch., 1908, No. 46.

Ledoux — Lebard, Sur le bacille de la tuberculose des poissons. Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 1898.

Id. Formes variées du bacille de Koch, Arch. de médec. expér. et d'anat. patholog., Bd. X, 1898.

Id. Développ. et struct. des colon. du bac. tub. A. d. m. exp., 1898, C. f. B. 24.

Lignières, La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont elles dues à la même espèce microbienne: le bacille de Koch? Rapport présenté au Congrès d'Hygiène à Bruxelles en 1903.

Lubarsch, Kenntnis der Strahlenpilze. Zeitschr. f. Hygiene u. Infect. Krankheiten, Bd. 31, 1899.

Id. Ueber das Verhalten der Tuberkelpilze im Froschkörper. Centralbl. f. Bakt. Abt. I, Bd. 28, 1900.

Id. Ueber den Infektionsmodus bei der Tuberculose, Fortschritte der Medezin, 1904, No. 16.

Id. Tuberkulose, Eulenburgs encyklopädische Jahrbücher der gesammten Heilkunde, Bd. 28, 1904.

Id. Ueber d. Strahlenpilzformen der Tb. B. u. ihre Entstehung im Kaninchenkörper. Naturf. Vers., 1898. Leipzig 1899/29.

Lüdke, Tuberkulin und Antituberkulin. Münchn. med. Woch., 1908, No. 15/16.

Meyer, Beziehungen zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. Medizinische Woche., 1902.

Möller, Zur Frühdiagnose der Tuberkulose. München. Medic. Wochenschrift, 1901, No. 50.

Id. Ein neuer säure- u. alkoholfester Bac. a. d. Tb. B. Gruppe, welche echte Verzweigungsformen bild. C. f. B. 25.

Id. Die Bezieh. d. Tb. B. zu den and. säurefest. Bakt. u. zu den Strahlenpilzen. C. f. B., No. 14, Bd. XXX.

Id. Uber säurefest. Bakt. Ver. f. i. M., Berlin, 1902.

Id. Vergleichende experimentelle Studien über die Virulenz verschiedener Tuberkelbazillenstämme menschlicher Herkunft. Zeitschr. f. Tuberk. u. Heilst. wesen. Bd. 55, No. 1, 1903.

Id. Bemerkungen zu Dr. Fr. Franz. Friedmanns Mitteilung. Zur Frage der aktiven Immunisierung. Deutsche Medic. Wochenschr. 1904, No. 12.

Id. Ueber aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen. Bd. 5, No. 3, 1904.

Möller, Ueber dem Tuberkelbazillus verwandte Mikroorganismen. Therapeutische Monatshefte. November 1898.

Morgenroth-Rabinowitsch, Die Immunisationsreaktionen tnberknlösen Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberknlinwirkung. Dentsche med. Woch. 1907, No. 18.

Moreschi, Ueber den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Berl. klin. Woch. 1906, No. 38.

Much, Eine Studie über die sog. „Komplementbindungsreaktion". Med. Klin. 1908, No. 29.

Neisser-Sachs, Ein Verfahren znm forensischen Nachweis der Herkunft des Blntes. Berl. klin. Woch. 1905, No. 44.

Id. Die forensische Blutdifferenzierung durch antihämolytische Wirkung. Berl. klin. Woch. 1906, No. 3.

Id. Bemerkungen zu der Arbeit von Prof. Uhlenhuth über Komplementablenkung nnd Bluteiweissdifferenzierung. D. med. Woch. 1906, No. 39.

Id. Bericht über das Neisser-Sachssche Verfahren zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbnch. 1908. Bd. 19, H. 1.

Pearson, Leon u. Gilliland, Some experiments upon the immunisation of cattle against tub. Phil. m. J. 1902, Nov. 29.

Piatkowski, Ueber eine neue Eigenschaft der Tuberkel- nnd anderer sänrefesten Bazillen. Deutsche Medic. Wochenschr. 1904, No. 24.

Rabinowitsch, Die Beziehnngen zwischen Säugetier- und Geflügeltuberkulose. Dentsche Medic. Wochenschrift. 1904.

Id. Vergl. Stud. üb. versch. Tb. B. Arten. Paris. T. C. 1905.

Rosenberger, Ueber homogenwachsende säurefeste Bazillen. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 43.

Id. Ueber Agglutination säurefester Bazillen. Centrallblatt f. innere Medicin. 1904, No. 26.

Rothamel, L'agglutination chez les tuberculeux cachectiques. Thèse de Bordeaux. 1899.

Ribbert, Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Dentsche Medic. Wochenschr. 1885.

Rehns, Sur un immuncytolysine atoxique. Compt. rend. Soc. Biol. 1904, Bd. 57.

Strans, La tuberculose et son bacille. Paris, 1895.

Stoerk, Zur Präzipitation im Sernm bei Phthise und anderen Krankheiten. Wien. med. Woch. 1908, No. 8.

Slatinéanu-Daniéloponlo, Présence d'un fixateur dans le sérum des cobayes sensibilisés à l'infection tuberculeuse. Compt. rend. Soc. Biol. 1909. Bd. 66.

Id. Présence de fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéanx. Compt. rend. Soc. Biol. 1909, No. 11.

Sibley, Ueber Tuberkulose bei Wirbeltieren. Virchows Archiv. Br. 116. 1889.

Id. Tuberculosis in the sauropsida. The British med. journal. 3 Januar 1891.

Schulze, Ueber die Strahlenpilzformen des Tuberknloseerregers. Zeitschr. f. Hyg. n.. Infect. Krankh. Bd. 31.

Sata u. Brauer, Uber d. Wirk. säurefest n. Tb. B. ähnl. Bakt. a Rinder bei intraperiton. Injekt. Z. f. Fl. u. M., Oktober, 1901.

Sachs-Bauer. Die Differenzierung des Eiweisses in Gemischen verschiedener Eiweissarten. Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. 1907. H. 3.

Tobler, Beitr. z. Frage d. Vorkomm. v. Tb. B. u. and. säurefest. Baz. in d. Marktbutter. Z. f. H. Bd. 36, H. 1, 1901.

Vallée, Sur l'accoutumance à la tnberculine. Annales de l'institut Pasteur. September 1904.

Villemin, Etndes sur la tuberculose. Paris 1868.

Vincent, Sur l'agglutination du bacille de Koch en eau peptonée. Comptes rendus de la Société de Biologie. 1903, No. 15.

Weber, A., Ueb. d. Tb. B. ähnl. Stäbchen. Arb. K. G. A. XIX, H. 2. 1902, m. ausf. Lit. bis 1901.

Weber, A., u. Taute, M., Die Kaltblütertbc. Tb. Arb. K. G. A., Heft 3.

Id. Zur Frage der Umwandlung der Tuberkelbazillen im Kaltblüterorganismus. Dentsche Medic. Wochenschrift, 1904, No. 28.

Weil, Antigene und Antikörper. Fol. Serol., Bd. I, 1908, H. 4.

Id. Zur Erklärung der Tuberknlinreaktion durch Antituberknlin im tuberkulösen Herd. Münchn. med. Woch., 1907, No. 6.

Weil-Nakayama, Ueber den Nachweis von Antitnberkulin in tuberkulösen Geweben. Münchn. med. Woch., 1906, No. 21.

Weil-Strauss, Antikörper und Tnberkulinreaktion. Wien. Klin. Woch., 1908, No. 29.

Widal-Le Sonrd. La sensibilisatrice dans les sérums des tuberculeux. Bnll. Soc. med. des Hôp, 1901.

Wolff, Mühsam. Mit Tnberkulin komplementbindende Antistoffe im Sernm Tuberkulöser. Dentsche med. Woch. 1908, No. 35.

Wolff-Eisner, Die Komplementbindung für die Theorie der Tuberkulinwirkung. Wien. klin. Woch. 1908, No. 37.

Id. Die vitale Antikörperreaktion im Vergleich zur Komplementbindungsmethode bei Tuberkulose und Syphilis. Med. Klin. 1908.

Wolff-Eisner u. Ascher, Komplementablenkung mit Tuberkelbazillen-Derivaten als Antigen bei Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten. Wien. klin. Woch. 1908, No. 37.

Wright, A., Critical review of the recent literature of tuberculosis. New York, Medical Journal. 1904.

Zangger, Immunitätsreaktionen als physikalische und Kolloidphänomene. Zeitschr. f. Imm. Forschg. 1909. Bd. I, H. 2.

REGISTER.